Bloed

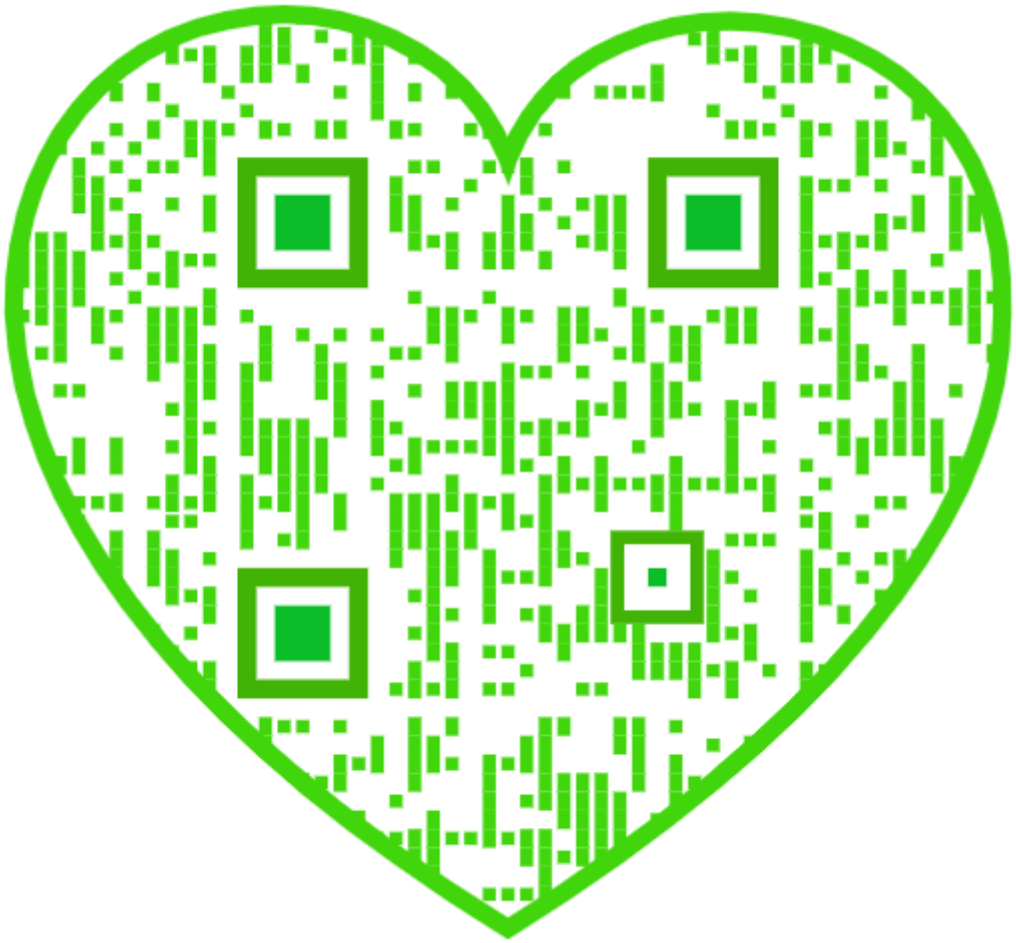
Leo Vroman

bron
Leo Vroman, *Bloed.* Em. Querido's Uitgeverij / Wetenschappelijke Uitgeverij, Amsterdam 1968.

Zie voor verantwoording: https://www.dbnl.org/tekst/vrom001bloe01_01/colofon.php

Let op: boeken en tijdschriftjaargangen die korter dan 140 jaar geleden verschenen zijn, kunnen auteursrechtelijk beschermd zijn. Welke vormen van gebruik zijn toegestaan voor dit werk of delen ervan, lees je in de gebruiksvoorwaarden.

dbnl digitale bibliotheek voor de Nederlandse letteren



Inleiding

De mensheid stormt vooruit, en de laatste oerwouden van de wereld trekken zich dus haastig terug. De bossen verliezen hun wilde dieren en veranderen in platteland dat wordt opgevuld met buitenwijken, en die worden door de grote steden opgeslokt. De enige maagdelijke wildernis die nog bloeit is de hete, verwarrende en slecht verlichte wereld binnen onze lichamen zelf. Ik houd van wilde natuur, en bij gebrek aan een grote daarbuiten verdiep ik mij dan maar in het kleintje dat ik zelf van binnen ben, en in het jouwe natuurlijk.

Daar zijn de raar gevormde klieren, de beenderen, de doorzichtige longen, de krankzinnige kluwen cellen van de hersenen-werelden die andere werelden omsluiten-en alles wordt voortdurend omspoeld door aldoor dat bloed.

De meesten van ons hebben als kinderen geleerd, het zichtbaar worden van bloed te haten om de pijn waarmee dat haast altijd gebeurt; kunnen daardoor zelfs nu geen bloed zien en vinden dat het maar moet blijven waar het hoort. We schrikken zelfs van opeens iets roods. Eigenlijk is er niet veel reden meer voor die angst: we weten nu dat we vlug genoeg zelf nieuw bloed kunnen maken en het nog vlugger van iemand anders lenen-maar de angst blijft, zelfs bij hen die maar een heel klein beetje van dit verontrustend bezit moeten geven of nemen. De oorlog was al voorbij toen ik voor het eerst iemands bloed deed vloeien. Na krijgsgevangenschap in Indonesië en Japan was ik, in 1945, in New York terechtgekomen. En toen kreeg ik een baantje bij dr. Sylvan E. Moolten, de patholoog van het St. Peters Hospital in New Brunswick, in de staat New Jersey, niet ver van New York. Ik zou me verdiepen in bloedplaatjes. Mijn voorbereiding daarvoor was niet al te best. Als biologisch student had ik geleerd dat bloedplaatjes kleine dingetjes zijn die vrijkomen uit bepaalde cellen van het beenmerg. In de boeken van toen veroorzaakten ze de bloedstolling, geloof ik. Dr. Moolten, altijd vriendelijk genoeg om te denken dat ik meer wist dan ik toegaf, vulde dat beetje kennis aan met een berg feiten en theorieën, meestal gedurende de treinrit die we samen iedere morgen maakten, van New York naar New Brunswick. De wagons maakten altijd veel spektakel en dr. Moolten ge-

bruikte lange, ingewikkelde woorden waarvan sommige misschien wel sloegen op het herfstig landschap en de dorpjes waar we langs ratelden. Tegenwoordig kan ik ook zelf wel ‘megakaryocyten’ en ‘polycythemie’ zeggen, en doe dat dan ook, maar het blijft mogelijk dat ik over een paar bijzondere medische termen beschik die verdacht veel op ‘Rahway’ en ‘Metuchen’ lijken-plaatsjes waar we iedere morgen langsreden.

Ondertussen leerde ik in het hospitaal allerlei praktische kanten: welke tijdschriften en artikelen te lezen en welke over te slaan, en ik zag de lichtzinnige maar dappere laboratorium-assistenten naar de zalen boven gaan- de laboratoria waren in het souterrain -en terugkomen met buisjes vol bloed. Ik zag hoe de wichten dan uitstrijkjes maakten: je spreidt een druppel bloed over een voorwerpglaasje uit zó dat alle cellen naast elkaar komen te liggen,-je doet dat in een seconde en leert het in een jaar. Na een tijdje kon ik wel hun uitstrijkjes goed kleuren: ik bedekte de glaasjes met een goedje dat de cellichamen roze of lichtpaars kleurt en de celkernen donker. Maar het duurde maanden voor ik de moed had een injectiespuit beet te grijpen en daar een echte man mee te benaderen, zelfs al lag die veilig en wel ziek in zijn bed.

Een injectiespuit is, in tegenstelling tot een machinegeweer, een vreselijk wapen; het dwingt de aanvaller tot vlakbij zijn slachtoffer te komen, dat hem dan aankijkt met ogen: wat ga je nou met me doen? Het is beslist makkelijker een verre mensenmenigte te vermoorden met een raket dan een kindje te prikken met een speld.

Mijn eerste prooi was nog wel een oude man. Ik knoopte een rubber slangetje om zijn bijzonder menselijke bovenarm. Ik glimlachte uit alle macht, als een ballerina, en ik kon hem zo niet uitleggen wat ik van plan was. Ik pakte de steriele glazen spuit uit, zette hem in elkaar, legde hem neer. Ik maakte het buisje open waar de steriele naald in zat. Ik paste die op de spuit, en viste met de andere, ook al bevende hand een propje watten uit een bakje alcohol; en tenslotte wendde ik mij tot de man, die al braaf ondertussen zijn vuist had gebald en zijn arm gestrekt. Wanneer men een naald in een menselijke huid steekt dan moet het, net als doodgaan of het breken van een ei, vlug gebeuren, anders wordt het een vieze boel; dat leerde ik tenminste meteen. Nou, het lukte me zijn bloed af te nemen en ik dacht er zelfs nog aan, de tourniquet van zijn arm af te trekken, maar ik ver-

gat op te houden met glimlachen tot ik in het lab terug was.

Was ik even onervaren geweest in de wetenschap als in het bloedzuigen, dan had ik mij op dat moment kunnen wijsmaken hoe dit beetje levende natuur, zojuist min of meer pijnloos aan een vent ontnomen, nou rustig voort zou kunnen leven alsof het nooit zijn tehuis verlaten had. Maar een van de belangrijkste dingen die ik als bioloog geleerd had, was: iets wat normaal onzichtbaar leeft, wordt vanzelf abnormaal als het zichtbaar wordt. Als je zien wilt hoe een regenworm onder normale omstandigheden leeft mag je alleen maar kijken als hij niet meer te zien is. En dat geldt nog erger voor een deel van een organisme. Daar zitten we dus al helemaal hulpeloos naar een lijf te kijken: we kunnen daar het geheel niet van begrijpen tot we de onderdelen er van begrijpen en die kunnen wezelfs niet eens te zien krijgen tenzij we het geheel stuk maken en als we dat doen veranderen meteen de zichtbaar wordende onderdelen. En, om de hele biologie nog ingewikkelder te maken: het is best mogelijk dat we het meest typisch en actief leven in de raakvlakken tussen verschillende structuren in; precies die keurige oppervlakken waarlangs oog en mes zo graag een verdeling aanbrengen. Niets ziet er bij voorbeeld gladder en eenvoudiger uit dan de binnenkant van onze bloedvaten. En toch, zodra ons bloed die verlaten moet, ondergaat het een fysische en chemische revolutie die we alleen maar kunnen voorkomen door het ontsnapte bloed hier en daar een beetje dood te slaan met vergiften. In het eerste hoofdstuk zal ik proberen iets te beschrijven van deze tegenstrijdige poging tot begrip door vernietiging.

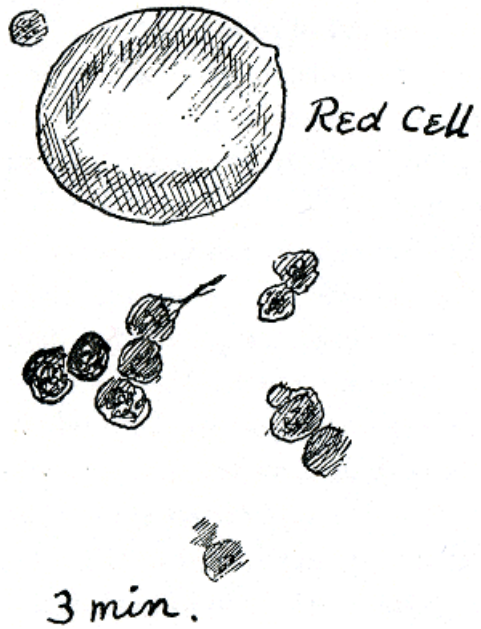
I Contact

We hebben onze held in de inleiding achtergelaten met een spuit vol bloed in zijn handen. Wat nu? Als hij dat bloed in die spuit laat, of het in een glazen buisje overbrengt, zal het binnen vijf tot vijftien minuten in een vaste massa veranderen. Na een uur of zo zal dit stolsel gekrompen zijn tot een kleiner, donkerder evenbeeld van zichzelf (als de man waar het vandaan kwam ten minste gezond was), en dit samengetrokken stolsel zal gehurkt zitten in een zelfgemaakt bad van helder gele vloeistof die we serum noemen.

Dat wist ik allemaal natuurlijk wel, maar toen mijn eigen eerste buisje bloed zich zo maar waar ik bij stond helemaal volgens de voorschriften gedroeg, kreeg ik het gevoel dat ik het op een of andere manier belonen moest. En omdat dit samentrekken van stolsels bekend stond als iets dat door bloedplaatjes wordt veroorzaakt, kreeg ik de indruk dat zich hier iets aan mij liet zien omdat ik daar meer van moest weten. Ik begon tijden lang achter een microscoop te zitten om het geval duizend maal dichterbij te zien. In die tijd mocht ik van de hoofdhospitaalnon alleen maar wetenschappelijk werk doen in het afgelegen stenen huisje waar ook de laboratorium-konijnen zaten, en ik had alleen 's avonds tijd. Daar zat ik dan, bij voorbeeld met het topje van mijn linker pink stevig tussen mijn linker duim en ringvinger geklemd zodat het niet in het donker aan mijn prikkende rechterhand kon ontsnappen. Dan deed ik een druppeltje van mijn bloed op een voorwerpglaasje, drukte het heel voorzichtig plat met een dekglaasje en bekeek het zo, door een oude microscoop. Later kocht ik een ‘binocular phase contrast microscope with wide angle oculars’: ‘binocular’ voor allebei mijn ogen, ‘phase contrast’ om kleurloze doorzichtige dingen zichtbaar te maken (een waterdruppel in lucht zou er zwart op wit mee uitzien), en ‘wide angle oculars’ om niet meer het gevoel te hebben door een akelig nauw buisje naar een ver land te staren, maar om, eindelijk vrij, uit het oude donker neer te tuimelen in een helder verlichte en volkomen buitenlandse ruimte.

Gedaanten in het bloed

Binnen dat springlevende druppeltje kon ik dan zien hoe bijna de helft van de ruimte werd ingenomen door helder gele schijven met dikke randen: de erytrocyten (rode bloedcellen), passief langszeilend in een heldere vloeistof, het plasma (figuur 1). Af en toe zag ik over de huid



Figuur 1.

van een rode cel vage flitsende kringen als van een lichte gestadige regen op een stille vijver vallend, en dat gebeurde eigenlijk ook: een regen van moleculen, eiwitten denk ik, groot genoeg om deuken te maken maar veel te klein om zelfs door deze microscoop zichtbaar te zijn. Tussen de erytrocyten zag ik dingetjes die drie maal zo klein waren; dat waren dan eindelijk de bloedplaatjes. Ze werden een beetje heen en weer gestompt door de botsende plasmamoleculen, maar al gauw plakten heel wat plaatjes aan het glas vast. En hier en daar, ook al vastgeplakt, of nog rondrollend, dan weer uitvloeiend en dan weer bevroren samenkrimpend tot een bleek loerend glazen oog: een leukocyt (witte cel).

In een druppel van één kubieke millimeter, zoiets als de punt op deze i, leven ongeveer vijf miljoen rode cellen, driehonderdduizend plaatjes en zevenduizend witte cellen; maar doordat hun totale volume toch maar iets minder dan de helft van al het bloed is, zag ik ze

onder de microscoop met ruim genoeg ruimte om het plasma zelf te kunnen bekijken. Dat leek een paar minuten lang helemaal leeg, maar dan, alsof er een nevel optrok en ontblootte wat er altijd al was geweest, kwamen dunne draadjes te voorschijn, kriebelig over elkaar gelegen als plukjes hooi: fibrine was bezig te ontstaan (figuur 2).

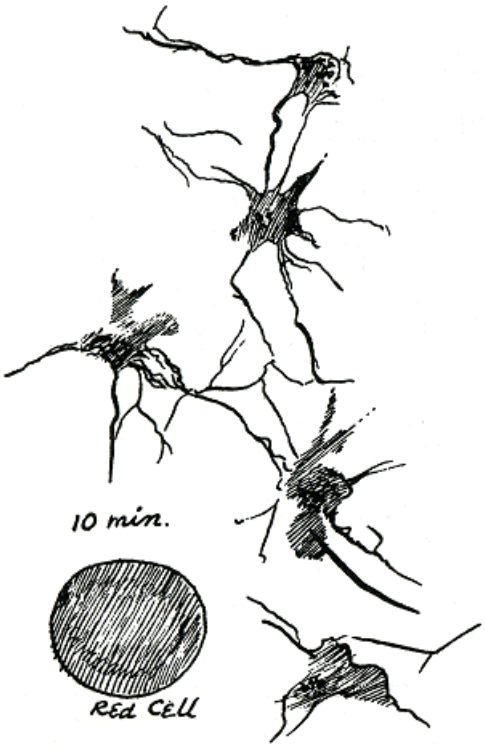
Figuur 2.

Stolling

De fibrinedraden, gegroeid uit de groepering van grote hoeveelheden moleculen van het (onzichtbare) eiwit fibrinogeen, werden steviger en vormden een soort slordig spinneweb waarin de plaatjes hurkten als spinnen (figuur 3). Al gauw zag het hele veld er schrikwekkend rampspoedig uit: de plaatjes begonnen blazen te vormen van wel tien maal hun eigen grootte, die zich losmaakten en begonnen rond te dolen; de fibrinevezels stuipten traag in elkaar en een enkele witte cel probeerde stroperig weg te snellen, andere graasden tussen de resten van fibrinetakken en plaatjes die vastgeplakt aan het glas wa-

ren achtergebleven. Het fibrinestolsel zelf had zich intussen aan het gezichtsveld onttrokken, de meeste rode cellen en plaatjes ontvoerend, en het doodstille serum bleef achter.

Ieder jaar verschijnen duizenden artikelen over alles wat er in serum zoal te vinden is, want hoewel serum praktisch nergens in ons



Figuur 3.

lichaam voorkomt is het zo makkelijk in een reageerbuisje te maken. Bij koffiepoeder moet je nog kokend water doen om er koffie van te maken, maar bij bloed hoef je niets te doen dan staan wachten: het maakt zijn eigen serum zelf. En wat is dat simpele serum dan? Niet meer (nooit meer) zoals het oorspronkelijke plasma, waar vroeger de

cellen vrij in zwommen, toen de stolling nog niet was uitgebroken: serum kan nooit opnieuw stollen. En er is veel meer mee gebeurd: als

Figuur 1 t\m 4. Deze vier schetsjes zijn precies overgetrokken van door een microscoop gemaakte beelden van mijn eigen bloed. Ik had daarvan vier verse druppeltjes op glazen plaatjes gedaan, en die afgewassen na de tijd die bij elk prentje is aangegeven; toen gefixeerd, gekleurd, en getekend wat op het glas was achtergebleven. In drie minuten waren de plaatjes aan het glas gekleefd en geklonterd, in zes minuten was fibrine ontstaan, in tien 'ontploften' de plaatjes, en binnen vijfenveertig minuten waren de witte cellen uit bun gestolde wereld gekropen, het glas op, misschien al-etende.

je een druppeltje van het verse serum in een buisje pas genomen bloed laat vallen, stolt de hele inhoud in een paar seconden in plaats van ‘normaal’ in tien minuten. Wat betekent dat? Blijkbaar heeft zich uit het stollend plasma een stof gevormd die bloed sneller laat stollen. Waarom deed dat oorspronkelijke plasma er dan tien minuten over om te stollen en dat serum te maken? Omdat het die tien minuten, min die paar seconden, kostte om uit het een of ander die stof te maken. We noemen die stof trombine, en zeggen dat het ontstaan is uit een voorloper: protrombine. Nu kennen we dus al twee reacties: onzichtbaar protrombine wordt omgezet in onzichtbaar trombine, en onzichtbaar trombine zet onzichtbaar fibrinogeen om in zichtbaar fibrine. Een fibrinogeenmolecule is groot. Gedroogd, gedood, beschoten van opzij met een lage bundel metaalstof als een soort verchroomd zonlicht, en tenslotte ongeveer tweehonderdduizend maal vergroot in de elektronenmicroscoop, komt het eindelijk te voorschijn als een draad met drie kralen eraan geregen. Trombine hakt waarschijnlijk scherfjes van twee van die kralen af. De licht beschadigde fibrinogeenmoleculen, dan fibrinemonomeren genoemd (een monomeer is een ‘enkel onderdeel’), rangschikken zich dan in elkaars verlengde en naast elkaar en vormen zo de polymeer (een eenheid opgebouwd uit veel elementen) die fibrine genoemd wordt. Daarvan zijn onder de elektronenmicroscoop de naast elkaar gelegen kralen te zien als fijne dwarse richels.

Van dat hele stollingsproces valt niets te zien, tot het fibrine gevormd wordt. Het is alsof we een onzichtbare estafetteloop meemaken, waarvan de ene deelnemer na de andere aan de beurt is. We kunnen het startschot lossen, en het lint aan het eindpunt zien bewegen, maar wie waar liep en wanneer, dat kunnen we niet zien. Wel kunnen we op verschillende tijden, en plaatsen, hindernissen in hun baan zetten; als we dan haastig ergens een muur dwars over de baan opstellen en daarna als idioten vooruithollen naar het eindpunt en dan zien dat het lint toch nog op de gewone tijd door een spook bewogen wordt, dan moet dat de plaats van onze muur al gepasseerd hebben voor we die opstelden. Of, om het wat wetenschappelijker uit te drukken: we kunnen op verschillende tijdstippen vóór de fibrinevorming een specifieke-remmende stof toevoegen om uit te vinden of op dat moment de stollingsreactie die daardoor geremd had moeten worden, al voltooid was.

We zouden ook met een spuit vol verf de baan op kunnen stormen in de hoop daarmee de onzichtbare dravers zichtbaar te spuiten. Maar dan zouden we ook per ongeluk de atleet in het zo noodzakelijke oog kunnen, raken, of zelfs andere onzichtbare mensen volkliederen, en er dan te laat achter komen dat we onze tijd verspild hebben met het achtervolgen van een onschuldige familie op weg naar een picnic. Of, al weer wetenschappelijk uitgedrukt: we kunnen proberen bepaalde eiwitten een label te geven van een fluorescerende stof of een radioactief atoom, maar doordat we die eiwitten nog niet goed kunnen zuiveren, kunnen we er nooit zeker van zijn dat die label zelf geen slechte invloed op het bedoelde eiwit heeft of zelfs een heel verkeerd eiwit etiketteert.

Nee, dat eerste plan van die hindernissen is tot nu toe in de stollingswereld het aantrekkelijkst geweest. Zelfs als de beginneling niet van plan is onmiddellijk hemofilie en hartziekte tegelijk de wereld uit te helpen, zal hij zich toch verplicht voelen iets nieuws te doen dat die onzichtbare periode in de stollingstijd aantast-en niets is eenvoudiger. Te veel of te weinig zout, te hoge of te lage zuurgraad, en alles wat ook in groentesoep kan (behalve misschien sommige bestanddelen van margarine, die versnellend werken), verlengt de stollingstijd. Een van de aardigste effecten is te bereiken door een stof in het bloed te smijten die het opgeloste calcium wegneemt. Een beetje natriumoxalaat of citraat doet dat best; het ‘gedecalcificeerde’ bloed stolt niet en laat een hele tijd met zich spelen. Dan, als we het zijn juiste hoeveelheid calcium (in de vorm van chloride) teruggeven, stolt het waarachtig nog ook, en wel in enkele minuten. Maar geen daad maakt een vorige ongedaan, en ook deze niet: we weten niet precies hoe en waar het normale bloedcalcium zijn tijd doorbrengt. We hebben het dus waarschijnlijk uit zijn natuurlijke staat weggenomen en in een onnatuurlijke teruggegeven. Je kan tenslotte niet eerst een kip plukken en dan verwachten dat het beest tevreden zal zijn met een dekentje. Maar we moeten ergens beginnen, en de makkelijkste stap is misschien wel de meest lonende.

Stel je dus voor dat je nu in mijn lab staat, en dat je een toelage hebt gekregen om te onderzoeken wat voor invloed oppervlakken hebben op de bloedstolling. Ook heb je een fles vol gedecalcificeerd bloed van me gekregen, zo vers dat de nog warme bestanddelen nauwelijks tijd hebben gehad om met de fleswand in aanraking te

komen. Wat ben je nu van plan te doen, en kan ik soms helpen? Zoals je aan de blanco ruimte hieronder zien kunt, wil ik je ruim de tijd geven om na te denken.

Eén manier om te beginnen is een stuk papier te nemen en daar een portretje van een fles op te tekenen met een stel lijnen die daar als een waaier uitzakken. Die betekenen dat je de inhoud van de fles in evenveel delen van plan bent te verdelen, en iets verschillends te doen met elk deel; je kan dat opschrijven of tekenen aan het eind van elk lijntje. Stel dat je het bloed in A, B en C verdeelt. A kan dan weer met bijvoorbeeld drie lijntjes in A_1, A_2 en A_3 worden verdeeld. Kijk ook nog even naar dat ding in mijn lab daar: het lijkt op een wasmachine, maar het is een centrifuge-voornamelijk een motor waarvan de as verticaal staat en een draaimolen voor reageerbuisjes draagt. Die kunnen daarin meedraaien, met hun onderkanten naar buiten wijkend; het maximum is ongeveer vijfduizend omwentelingen per minuut. De ‘centrifugale kracht’ (de traagheid waardoor elk ding liever rechtuit vliegt dan een hoek om, en daardoor van het cirkel-middelpunt weg wil) maakt dat alle cellen zich als een paar duizend keer zwaarder gedragen dan ze eerlijk gezegd zijn. De rode cellen, toch al het zwaarst, worden dus vlugger naar de bodem van de buisjes gestuurd dan de witte cellen, en dan de plaatjes. Denk erom dat er altijd twee even volle buisjes tegenover elkaar moeten draaien; de machine moet in balans zijn. Na ongeveer twintig minuten laten we de motor langzaam stoppen. Als we de buisjes dan voorzichtig genoeg opvissen zien we dat ze nu bijna half gevuld zijn met een vast lijkende massa samengepakte rode cellen. Alles daarboven is helder lichtgele vloeistof: plasma. Dat kan er met een injectiespuit voorzichtig worden afgezogen tot vlak boven het begin van de rode-cellenkolom, die met een wittig vlies bedekt is: witte cellen en plaatjes, tot een dunne laag samengeperst boven op de rode kolom.

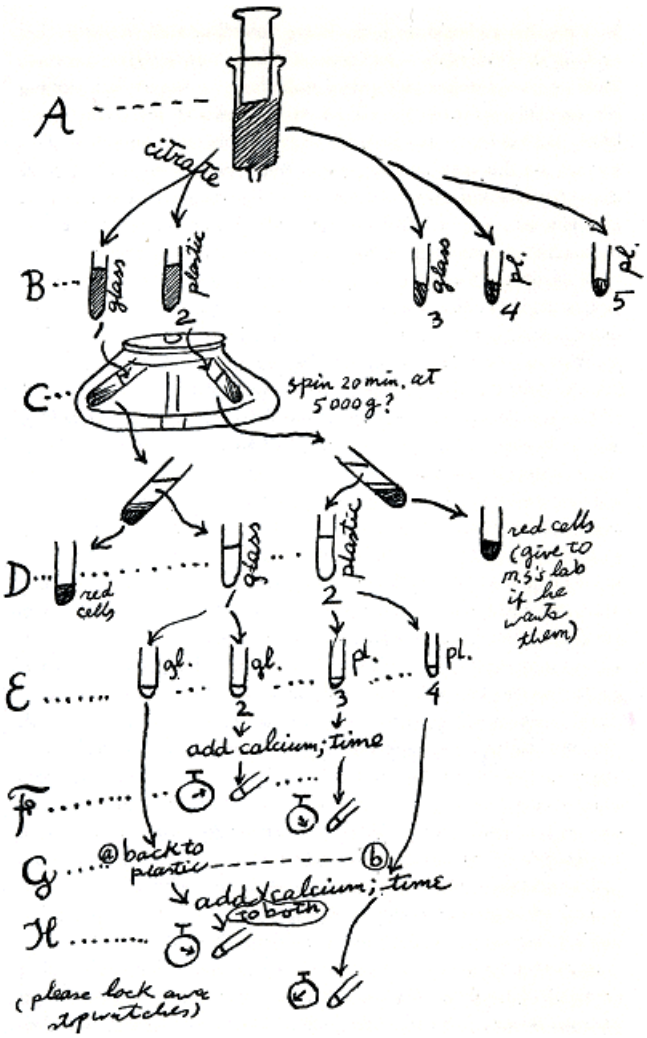
Ik zal je ook een flesje calciumchloride geven. Die oplossing, in gelijke hoeveelheden met plasma gemengd, geeft een stolsel in twee tot vier minuten. En hier heb je pipetten en zo om vloeistoffen mee te meten en over te brengen; ze zijn van glas, of plastic, of glas dat met paraffine of silicone waterafwerend gemaakt is. Tenslotte nog een paar stopwatches, en een waterbad waarmee je alles wat je maar wilt

op constante temperatuur kunt houden. Heel wat werkers in de stolling hebben het met minder moeten stellen en toch de juiste antwoorden gevonden-want ze stelden de juiste vragen.

Eigenlijk moet ik je toch nog wel eerst iets zeggen voordat ik werkelijk kan verwachten dat je daar maar gaat zitten denken van beetje bloed hierin en dan daarin. Ik weet namelijk niet eens wie je bent, waar je van houdt, of wanneer je dit leest. Het is nu al bijna twee jaar geleden sinds ik dit in het Engels schreef, hier in Brooklyn. Een maand geleden sinds Tineke, de engel, dat in het Nederlands vertaalde. Vijf minuten geleden sinds ik haar vertaling herlas; en nu is het eindelijk nu: zoals ik deze woorden nu typ worden ze gedrukt, en directer dan nu zal ik je wel nooit spreken. Maar dat nu is voor jou wie weet wanneer; misschien vrijdagmiddag in het jaar tweeduizendelf, op een zolder, als dit boek dan tenminste op dat ogenblik uit het stof op deze pagina's openvalt en mijn ziel, wat mij betreft, al omgekeerd in een kast hangt of boven Afrika. Die heeft, in geval van behoorlijk voortbestaan, toch nog één ding met jou gemeen: liefde voor bloed. Want zonder dat lees je dit toch niet verder, en is het niet interessant. Maar bedenk in ieder geval dat alles wat leeft beminnelijk is en dus interessant. Toeval heeft mij in het bloed gestort en laat mij daar nu over schrijven, maar het noodlot had mij even goed en met dezelfde liefde op de ademhaling van het Zeeuwse Harmonikavogeltje kunnen werpen. Zoals het nu met me staat, is er niets wat ik liever bestudeer dan bloed, en geloof ik werkelijk dat je erover hoort na te denken en het hoort lief te hebben, want dat het anders aan ons verspild is. Bloed, vergoten in rampen of op het slagveld, kan niet erger verspild zijn dan het bloed dat onvergoten maar onbemind sterft met het lichaam dat het omsluit. Daarom juist wil ik je af en toe vooruit laten denken; dan zul je zien hoe makkelijk dat is, en hoe niets dan het noodlot beslist heeft dat niet jij in mijn lab staat maar ik. Want zo is het. Als je de kans had gehad om alles te lezen wat vroeger was gepubliceerd, had je de beste proeven van geleerden, op grond daarvan gedaan, even goed kunnen bedenken als zij. Nou, als je het daar toch al mee eens bent, en het niet nodig vindt om dat voor jezelf te bewijzen, moet je dat vel papier van daarnet maar laten, en zelf geen proeven bedenken die je toch niet mag uitvoeren. Sla dan in plaats daarvan de witte ruimte voor overpeinzingen (hieronder) maar over, en bewonder liever de manier waarop ik zelf de zaak aanpak.

Hier (figuur 5) hebben we één schema dat ik had kunnen volgen, en er is niets in wat ik nu net verzonnen heb: alle stappen zijn bijna identiek aan proeven waariut we werkelijk leerden begrijpen hoe bloedeiwitten door contact met glas worden veranderd. Iedere stap heeft een letter hier; A betekent: doe het bloed bij de stof die er het actieve calcium uit zal halen; B: giet het in glazen en plastic reageerbuisjes; C: centrifugeer die; D: verzamel het plasma (en bewaar de cellen voor proeven door iemand anders). In E wordt het plasma verder onderverdeeld. Nu hebben we dus afgemeten hoeveelheden plasma in de glazen buisjes 1 en 2, en in de plastic buisjes 3 en 4. Stap F is het toevoegen van calciumchloride en het aanzetten van een stopwatch. We hebben de buisjes in een waterbad van 37 graden Celsius (lichaamstemperatuur) gezet zodat het plasma zich thuis kan voelen. Om de vijftien seconden houden we elk buisje even schuin om te zien of de inhoud nog vloeibaar is. In plaats van alleen maar het proefschema te tekenen, zoals dat geloof ik hoort, kon ik niet nalaten er een paar resultaten bij te voegen: buisje 2 heeft een kortere stollingstijd dan buisje 3. Contact met glas verkort de stollingstijd.

Kunnen we ook nog te weten komen of contact met glas al invloed heeft gehad vóórdat we het calciumchloride bij het plasma deden? Ja hoor, denk maar na. Antwoord: we kunnen wat plasma uit het glazen buisje (Er) in een leeg plastic buisje (Ga) gieten en *dan* pas calciumchloride doen bij dit buisje en ook bij een ander (Gb) dat een gelijke hoeveelheid plasma in zich heeft dat daarentegen nog nooit glas geproefd heeft. In het diagram is dat stap H; het plasma in buisje Ga stolt in een kortere tijd dan dat in Gb. Je zou kunnen zeggen dat het plasma in buisje Ga nog een nasmaak van glas had. Die nasmaak verflauwt en dat kan jij ook bewijzen. Hoe? Antwoord: je giet kleine hoeveelheden plasma uit het glazen buisje in een hele rij plastic buisjes, doet onmiddellijk calciumchloride bij een daarvan, en ook bijvoorbeeld om de tien minuten bij een volgend. Zo heeft het plasma in het laatste plastic buisje uren moeten wachten vanaf het ogenblik dat het zijn glazen buisje verliet tot het tenslotte ook zijn slokje calciumchloride kreeg. Dat laatste buisje heeft dan plasma met zo'n lange stollingstijd (natuurlijk gerekend vanaf het moment dat je er calciumchloride bij deed), dat het kennelijk geen idee meer had hoe dat glas smaakte. Hoe klinkt dat allemaal in wetenschappelijke taal? Die dient namelijk om jezelf tijd te besparen en anderen te imponeren.


A
citrate
B
glass
plastic
1
2
glass
3
pl.
4
pl.
5
C
spin 20 min. at 5000 g.?
D
red cells
glass
1
plastic
2
red cells (give to M.S.'s lab if he wants them)
E
gl.
gl.
2
pl.
3
pl.
4
add calcium; time
F
G
@ back to plastic
b
add calcium; time
to both
H
(please lock and zip watches)

Figuur 5.

Vervang bijvoorbeeld de lange maar duidelijke omschrijving: ‘het verkort de stollingstijd van plasma’, door ‘het activeert plasma’. Stollologen gebruiken dat woord inderdaad; ze vinden dat stolling een soort van activiteit is, en kunnen dus alles wat die activiteit verhaast ‘activeerders’ noemen, in tegenstelling tot ‘remmers’. Dan kunnen we dus zeggen: ‘Het glazen buisje activeerde stolling meer dan een plastic buisje en voor die activering was geen calcium nodig’. En: ‘Het activerende effect van het glazen buisje verdween een paar uur nadat het contact ervan met het plasma was verbroken’.

Dit soort uitspraak is niet erg bevredigend voor wetenschapsmannen, want het is een beschrijving en geen voorspelling. Dat verschil merk je duidelijker naarmate we ons speciale experiment nauwkeuriger beschrijven. Tot nu toe hadden we al, voorzichtigheidshalve, gepraat over ‘het glazen buisje’ en niet over ‘glazen buisjes’ doen dit of dat-want dat zou, na een enkele proef, een voorbarige voorspelling zijn. Je behoort tegenwoordig een proef zo vaak te herhalen dat je met statistische zekerheid kunt uitroepen: ‘De stollingstijd van plasma wordt door dit en dit soort glas (behandeld zoals beschreven, etc.) significant verkort’. ‘significant’ betekent dan alleen maar dat de proef bijvoorbeeld in negenennegentig van de honderd keer zo uitkomt als je verwacht had. Allerlei controleproeven moeten ook nog worden gedaan: neem bloed van verschillende mensen, gebruik eens glaspoeder in plaats van alleen maar het glas van de buisjes zelf, varieer zelfs de volgorde van de proeven als dat kan, en laat verschillende mensen het werk doen op verschillende tijden zodat onze conclusie en voorspelling niet hoeft te worden beperkt tot bijvoorbeeld: ‘Op 27 oktober, na zonsondergang, als Chicago wordt bedreigd door regenbuien die vanuit het noorden naderen, zal tante Emma's plasma altijd vlugger stollen in het glazen buisje uit de derde la van rechts dan in het plastic buisje dat ik net heb weggegooid.’ Maar als de statistici tevreden zijn met onze gegevens, kunnen we zeggen: ‘glas activeert plasma, en het activeringsprodukt is onstabiel.’

Veel artikelen van vakmensen beginnen werkelijk zo. Later zal je merken hoe weinig meer dan dat we eigenlijk nog weten.

Misschien herinner je je nog dat ik in jouw proeven verzeild raakte terwijl ik eigenlijk aan het beschrijven was hoe ik 's avonds achter een microscoop zat, en alleen maar duidelijk de rode cellen zag langsdrijven in het helder verlichte ronde veld, en plaatjes die vastplakten of

bellen bliezen, en het groeien van fibrine, en het langzame langshuiveren van witte cellen. Als ik dan opkeek van mijn werk was het donker, en zat ik in het dierenhuis. Ik kon de konijnen horen ademen in hun kooien. Hier en daar kwam de zachte schim van een lijf dichter bij de tralies en staarde mij misschien wel aan. Een grote schemerige

Figuur 6.

afgrond gaapte tussen het bloed dat daar zo nonchalant rondstroomde binnen dat levende beest, en binnen mijzelf trouwens ook, zonder te stollen, en dat eigenwijze, veranderlijke druppeltje onder glas waar ik de wacht over hield. Door de microscoop zag ik de plaatjes aan het glas vastplakken, en in jouw experiment zagen we, dat glas plasma activeert. Waarom doet glas allebei? Maakt het activeringsproces zelf, of het produkt daarvan, de plaatjes kleverig? Of andersom? En als er een specifiek activeringsprodukt is, heeft dat dan mis-

schien ook een onactieve voorloper-een eiwit misschien, dat in dat konijn rondstormt, en een wat deftigere in mijzelf-met een nogal onnatuurlijk verlangen om door glas te worden aangeraakt en geactiveerd? Volgens een oude theorie activeert glas de stolling omdat het natgemaakt kan worden. Is dat genoeg? Is de binnenkant van de bloedvatwanden dan ‘onbenatbaar’? En als ik, in het lab, plaatjes in contact breng met een onbenatbaar oppervlak, weigeren ze dan daarop vast te gaan zitten?

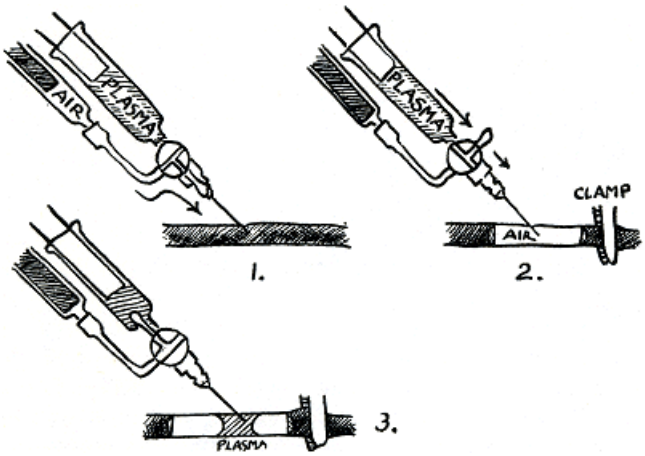
Je moet wel bedenken dat ik antwoorden zocht op al deze vragen in allerlei richtingen, terwijl anderen ieder dezelfde antwoorden zochten in allerlei andere richtingen. Een hardloopwedstrijd in een doolhof. Mijn eigen werk werd vaak omgelegd, en soms vooruitgeholpen door een gebrek aan geld. In het begin was er net genoeg om óf voor mijn werkmiddelen te betalen, óf voor mijzelf. Het meeste van mijn salaris kreeg ik dan ook voor routinekarweitjes. Een daarvan was de Friedman-test. Daarvoor moest de urine van een nieuwsgierig vrouwelijk mens in een bloedvat van het oor van een vrouwelijk konijn worden ingespoten. Een dag later moest ik dan het ene wijfje doodmaken om te kijken of haar ovaria rood en gezwollen waren. Zo ja, dan was het andere wijfje zwanger. Het was altijd nogal akelig, een warm, volmaakt levend konijn te moeten slachten voor een verre en voor mij dus minder levende dame, en ik kon dat alleen maar met een gewatteerd geweten doen als ik alle mogelijke inlichtingen uit het inwendig nog hete stakkertje kon lichten voordat het tot koude rommel afkoelde. Want dat probleem waar ik het al eerder over had: dat we alleen maar het levende kunnen begrijpen door het stuk te scheuren-dat was voor mij erger dan alleen maar een filosofisch probleem. Ik kende mijn konijnen persoonlijk. Aan iedere nieuweling stelde ik mij voor, ik keek het diep in de verlegen ogen, in zijn lange warme oren besprak ik fluisterend het weer-en daardoor dacht ik iedere keer hard en lang na om zeker te zijn dat dit of dat proefje wel antwoord zou geven op een van mijn kleine theorieën, en of het dan de dood wel waard was van deze pluizige vriendin. En als het vreselijkste voorbij was, dan probeerde ik, zoals elke bioloog zou doen, allersnelst een zo groot mogelijke hoeveelheid dingen te doen in de korte schemering van leven die de ontblote organen nog wisten te genieten. Dan was ik als een man die alleen maar licht kan maken om er zijn landkaart bij te lezen door die in brand te steken.

Er is een eenvoudige oude manier om na te gaan of iets door water natgemaakt kan worden: kijk naar de vorm van het wateroppervlak. Limonade, een eindje opgezogen in een strootje dat gemaakt is van benatbaar materiaal, zal een hol oppervlak hebben, en in een strootje van waterafwerend materiaal zal die vloeistofspiegel min of meer recht

Figuur 7.

lopen of zelfs bol staan. Is zo iets te doen met bloedvaten? Die zijn van binnen bekleed met een dunne laag cellen die we endotheel noemen (het -theel is een verbastering van het Griekse woord voor ‘tepel’, dus wat mij betreft dient het hele woord vooral om de voordelen van een klassieke opvoeding te demonstreren). Nauwe bloedvaten lijken rood omdat ze doorzichtig zijn: je ziet er het bloed in. Lopen ze door transparant weefsel, dan kan je licht door ze heen laten schijnen en zelfs de rode cellen voorbij zien schieten onder de microscoop. Zo'n weefsel is het mesenterium: een bijna glasheldere plooi waar de dunne darm aan hangt. De aderen van het mesenterium leken ideaal voor onze studies. Ik spoot daar, bij enige ‘Friedman-konijnen’, dus wat lucht in. En het raakvlak tussen bloed en lucht in de bloedvaten leek dan altijd recht. Och och, dat vonden we prachtig: bloedvatwanden werden niet natgemaakt door bloed, dat was een nieuwe ontdekking hoor. Maar toen de tijd was aangebroken om die allereenvoudigste waarnemingen in een artikel te publiceren, werd ik toch wel wat benauwd. Misschien, dacht ik, was het bloed-oppervlak toch wel hol, maar het bloed zo ondoorzichtig dat we dat niet konden zien. Ik nam dus wat bloed af van een levend konijn, met een injectiespuit waar een anticoagulatiestof in zat. Ik centrifugeerde het bloed en zoog het plasma op in een spuit met een driewegkraantje eraan, en

daaraan maakte ik een tweede spuitje vast waar alleen maar lucht in zat. Zo kon ik, vlak nadat het konijn gedood was, eerst lucht injecteren in een mesenterium-ader (daarmee de rode cellen opzij jagend), dan de kraan omdraaien en uit de andere spuit plasma spuiten in de nu heldere, met lucht gevulde ruimte (zie figuur 8). Nu kon ik dus



Figuur 8.

het raakvlak tussen lucht en plasma daarbinnen zien, en dat stond duidelijk hol. Daarna spoot ik ook nog olie in de plasma-ruimte en die oliedruppel bleef rond, mij daarmee toeroepend dat hij niet van plan was het endotheel te bekleden hoor, dat moest het plasma maar blijven doen. In glazen buisjes had ik al iets dergelijks gezien, en het tegenovergestelde in bepaalde soorten plastic buisjes. Daar had je dus het gedonder: endotheel was toch met plasma nat te maken. Maar wacht even: was het misschien nog mogelijk dat er oppervlakken bestonden die wel door bloed maar niet door water worden natgemaakt? En die toch, zelfs dank zij zo'n eigenschap, stolling vertraagden?

Ik begon de gekste dode oppervlakken in het lab aan te kijken en met bloed te begieten. Dat waste ik er dan af met een zoutoplossing (want zoutloos water zou de rode cellen en plaatjes doen barsten en allerlei eiwitten neerslaan), en daarna bekeek ik ze opnieuw. Een

plaat Lucite, stukken plastic tafellaken, blokken paraffine, alles moest eraan geloven. Zelfs het verchroomde deksel van een oude zeepdoos die nog van mijn vader was geweest en die ik toevallig bij me had toen ik uit Nederland wegvluchtte, 15 mei 1940. Die doos was met me meegevaren naar Engeland, en ook op weg naar Indonesië, van Bandoeng naar Tjilatjap naar Tjimahi naar Shangi naar Osaka naar Nagaoka, was het holle ding gewoon niet van me weg te slaan. Na de bevrijding nestelde het eigenaardige voorwerp zich in mijn veldzak en liet zich muisstil naar Okinawa en van daar naar Manila vliegen, naar San Francisco varen en naar New York rijden. Ik waste het voor ik er plasma op druppelde. Het water rolde eraf-het chroom was waterafwerend-maar laat me nou waarachtig het plasma over het metaal vloeien en het nat maken, en dat niet alleen: als ik het deksel dan afspoelde, eerst met zoutoplossing en dan met water, dan bleef de plek waar het plasma geweest was nauwkeurig nat. Blijkbaar had het plasma een laagje van iets achtergelaten dat benatbaar voor water was. Lucite deed hetzelfde, maar van paraffine rolde het bloed af als rode kraaltjes, zonder een benatbaar spoor achter te laten, tenzij ik het paraffine eerst polijstte, met een stukje ijs bijvoorbeeld omdat dat geen eigen rommel achter zou laten. Want dan gedroeg het zich als Lucite en zo: een benatbaar spoor bleef achter waar het bloed als een lange rode traan het hellend vlak was afgekropen. En als ik dan het paraffine-oppervlak met heet water een klein beetje smolt en weer afkoelde, werd het weer afwerend voor bloed. Ik kon dus in het algemeen zeggen dat bloed misschien alleen water-afwerende oppervlakken kon natmaken door ze eerst benatbaar te maken voor water! De volgende vraag was: stolt bloed langzamer op een oppervlak dat waterafwerend is maar benatbaar voor bloed, dan op een oppervlak dat benatbaar is voor allebei? Ik deed allerlei stollingstijden, tot ik ‘ja’ kon zeggen. Nu was er nog maar één proef nodig om aan te tonen dat endotheel verwant was met Lucite en haar familie: als ik iets aan het bloed kon toevoegen dat het verhinderde een film op de vaste ondergrond achter te laten, dan moest die ondergrond afwerend blijven voor dit bloed. En als dat goedje zonder schade aan te richten in de bloedsomloop van een konijntje kon worden gespoten, dan zou de benatbare laag op het endotheel misschien wel verdwijnen en het oppervlak hydrofoob (een korter woord dan waterafwerend) achterlaten; en dan zou het plasma dus een recht of zelfs bol oppervlak naar

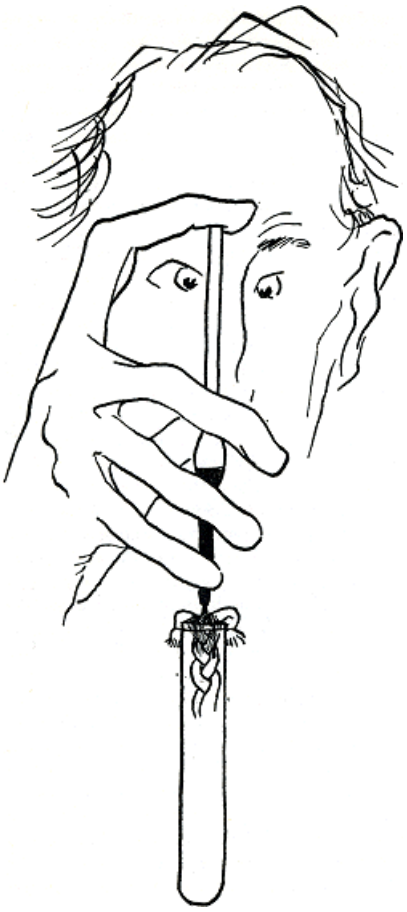
lucht maken. Nou, ik vond werkelijk een bepaald detergent dat (bijna) helemaal gehoorzaamde: het voorkwam dat bloed Lucite natmaakte, en ik kon er zonder gevaar zoveel van in de omloop van een konijn injecteren dat zijn bloedplasma geen laagje meer op Lucite achterliet... maar datzelfde plasma, teruggespoten in het konijn, bleef de bloedvatwanden natmaken. Conclusie: wat leeft is niet dood.

Ik heb al die proefjes vijftien jaar geleden gedaan maar ik heb ze nooit gepubliceerd. Ze leken me een beetje te huiselijk en om zulk rustiek en naïef werk te publiceren, daar moet je óf een ezel óf een genie voor zijn; ik zou niet graag uit moeten vinden welke van de twee ik ben. Mijn vader, die natuurkundeleraar was, zag een keer de beroemde natuurkundige Hendrik A. Lorentz een koffielepeltje onder de kraan afspoelen. Tien minuten lang deed Lorentz niets dan kijken hoe het water van de lepel afspatte als een glimmende wringende waaier. Franklin, Langmuir en andere grote fysici hebben huiselijke kunstjes met bijbehorende uitleg gepubliceerd die onze kennis beschamend snel vooruit hebben geholpen. Kon ik dat maar.

Wel begon ik me af te vragen of de laagjes, door plasma op oppervlakken afgezet, misschien gedeeltelijk uit stollingsfactoren zouden kunnen bestaan. Die werden immers verondersteld eiwitten te zijn, en mijn laagjes, veronderstelde ik zelf, waren ook eiwit. Maar bloedplasma bevat waarschijnlijk duizenden soorten eiwit, en tot nu toe kunnen we ze nog alleen maar van elkaar onderscheiden naar het werk dat ze kunnen doen. Zouden mijn laagjes wel willen werken? Want volgens de artikelen die ik intussen was begonnen te lezen, waren ze misschien maar één molecule dik. Het laagje dat op Lucite achterbleef leek me niet bepaald wild van werklust, want als het door toevoegen van dat detergent niet werd afgezet, werd de stollingstijd in het druppeltje plasma niet langer. Met andere woorden: voor stolling op Lucite was het afzetten van een laagje geen hulp. Zou zich ook een laagje afzetten als plasma in aanraking kwam met glas? En zou dat laagje actiever zijn? En als zo'n laag even goed door water natgemaakt zou kunnen worden als het glas zelf al, hoe zou ik hem dan kunnen zien zitten, laat staan zien zitten werken? Er was één zichtbare taak die de laagjes schenen te vervullen: ze maakten misschien dat plaatjes vast bleven kleven aan glas zowel als aan Lucite. Als ik namelijk mijn detergent bij bloed deed dat plaatjes bevatte werd niet alleen het afzetten van zo'n laagje voorkomen, maar ook

het afzetten van plaatjes. Het was ook best mogelijk dat het niet de vorm van de laag was, maar de vor*ming*, dus het proces zelf, waarvan de plaatjes kleverig werden. Of, natuurlijk, dat plaatjes en laag tegelijk vastplakken en verder niets met elkaar te maken hebben. Ik bedacht één proef: ik zou glas of Lucite eerst met plasma kunnen bedekken, dan afwassen en dan de gevormde laag blootstellen aan plaatjes-rijk plasma of bloed; als de plaatjes dan helemaal niet zouden blijven plakken, zou dat tenminste betekenen dat de voltooide laag geen kleven van plaatjes veroorzaakte. Juist toen ik zo door de gang van het hospitaallaboratorium liep te dromen, werd ik gewekt door dr. Moolten die juist de andere kant op kwam dromen. Hij had een idee, zei hij, oppervlak, structuur, poederglas, en liep voor mij uit de hematologiekamer in. Daar heb je het, riep hij ineens, en greep een doos glaswol die, op niets bedacht, voor een raam had gestaan. Daarna legde hij me uit dat hij ineens had beseft hoe misschien niet alle plaatjes in staat zijn aan glas te blijven kleven. Om de kleverigheid van plaatjes te meten zou het dan misschien het beste zijn om ze allemaal tegelijk een kans te geven met glas in aanraking te komen; alleen degene die van nature kleverig zijn zouden dan blijven zitten.

Toen ik mij in alle ernst op het glaswol-een langharige vorm van glas-stortte, was ik al niet meer alleen. Van het maandenlange nadenken over kleverigheid en zo, was mijn verstand eindelijk duurder geworden dan mijn kamerhuur. Ik was intussen verhuisd naar New Brunswick, vlak bij het hospitaal, en het was al lente negentienzevenenveertig. De meest onnederlandse vogels, gele, blauwe, vermiljoene, versierden al haastig het ijle groen, op doortocht uit een allerbuitenlandst Zuiden, en nog was de oorlog voor mij niet voorbij: nergens op mijn werk, of aan het eten tussen de doktoren, of's avonds terug op mijn kamer of zelfs in, zelfs onder mijn bed, was Tineke te vinden. Tussen witte en gele, onbuigbare immigratieformulieren zat of stond mijn meisje in Nederland vastgeklampt. Pas in de zomer verzachtten zich de regels, en in de herfst, na zeven jaren tussen ons te hebben staan brullen en zeuren, zakte het spook van de oorlog ineen en liet ons weer aan elkaar zien. We trouwden de volgende dag en begonnen samen, met hulp, glaswol te bestuderen. Het harteloze goedje viel gretig tot jeukpoeder uiteen. Krabbend, en later gehandschoend, besloten we dat een vlechtje van ongeveer vier centimeter lang het geschiktst was. We hingen dan zo'n onding bij zijn armpjes boven de



Figuur 9.

mond van een reageerbuis, maakten het nat met zoutoplossing en brachten het op lichaamstemperatuur (figuur 9). Dan lieten we er een kubieke centimeter ontcalciumd bloed op uitvloeien, dertig seconden later gevolgd door acht kubieke centimeter koude zoutoplossing die dan natuurlijk het meeste bloed zichtbaar uit de vlecht neerstuwde, de reageerbuis in. Uit tellingen in het opgevangen mengsel, vergeleken met tellingen in het oorspronkelijke, ongefiltreerde bloed, konden we dan berekenen dat in de vlecht meer plaatjes dan rode cellen verloren raakten, en we namen aan dat de kleverigheid van de plaatjes de oorzaak daarvan was.

Toen de methode eenmaal netjes was uitgewerkt begon ik terug te denken aan wat voor jou ongeveer een paragraaf geleden is: veroorzaakt een bepaald eiwit het kleven van plaatjes, maar alleen op het moment dat het zelf aan het glas gaat vastzitten, dan zou ik zo'n vlechtje aan plasma kunnen blootstellen en dan afspoelen, en dan zou die glaswol niet meer in staat zijn plaatjes aan te trekken. Dat probeerde ik dus. Resultaat: deze voorbehandeling van een vlecht maakte dat er niet minder plaatjes in bleven kleven. Had het plasma werkelijk eerst een volledig laagje afgezet, en hoe 'n grote laag zou zo'n beetje plasma wel kunnen vormen? Ik maakte een allerlangste vlecht, hing die boven de gootsteen, deponeerde bovenaan heel naïef een klein beetje plasma, en joeg dat helemaal naar beneden met grote hoeveelheden langzaam druppelende zoutoplossing, spoelde daarna het hele onding in water en dompelde het in een kleurstof voor eiwitten, waste die weer uit-en zag toen dat de hele vlecht, op het kleine achilleshieltje na waar ik hem in het begin had vastgehouden, gekleurd was. Ik dus aan het rekenen: hoeveelheid plasma gebruikt, eiwitconcentratie daarin, diameter van een gemiddelde glashaar, volume van droge vlecht (= gewicht: soortelijk gewicht), fout, nog eens doen; resultaat: als het laagje gelijkmatig verdeeld was, kon het niet dikker zijn dan een tienduizendste millimeter. Straks kan je lezen hoe ik later meer zorgvuldige metingen deed, met een rare machine, en nu geloof ik dan ook dat die laag ongeveer dertig Ångström (een Å is één tienmiljoenste millimeter) dik moet zijn. Dat is ongeveer zo dik als een enkele laag eiwitmoleculen die ietwat gekronkeld op hun buik liggen. Maar in die dagen wou ik beslist weten welk eiwit het kon zijn waaraan de plaatjes zo graag blijven kleven.

Dat was niet zo maar een vraag. Als je jezelf snijdt, houd je hoop ik

op een fatsoenlijke tijd op met bloeden. Dat komt niet doordat dan het bloed in je wondje helemaal gestold is of alles met fibrine heeft afgesloten, maar met bloedplaatjes, die daar een propje vormen. Want wie niet genoeg bloedplaatjes heeft, bloedt abnormaal lang, en krijgt makkelijk grote blauwe plekken als hij zich maar een klein beetje stoot: bloedvaatjes, door de stoot gebroken, blijven onder de huid doorgaan met lekken. Als je plaatjes daarentegen maar al te graag kleven aan iets of aan elkaar, kunnen ze het in hun hoofd halen een prop te vormen waar die niet nodig is, ergens in een bloedvat. Zo'n prop noemen we dan een witte trombus. Als die het bloed stroomopwaarts blokkeert en stollingsversnellende stoffen verspreidt in het vertraagde bloed, zal dat fibrine gaan vormen waarin de rode cellen verward zullen raken; dat stolsel noemen we een rode trombus. Als zoiets zich in een van je hartvaten vormt kan een stuk van je hartspier door gebrek aan zuurstof stikken en je hele lichaam doodvallen. Als ik dus die geheimzinnige plaatjeslijm zou kunnen ontdekken, ach wat een nuttig kereltje zou ik dan zijn. ‘Maar ik heb die lijm nog niet gevonden’ staat er in de oorspronkelijke, Engelse tekst. Deze vertaling typ ik op het ogenblik, er is intussen bijna een jaar om, en ik weet nou niet zo zeker meer dat ik niets van die lijm weet. Alleen wordt alles natuurlijk steeds ingewikkelder, en ook wel mooier denk ik. Andere onderzoekers, bijvoorbeeld, hebben ontdekt dat een vrij eenvoudige stof die algemeen in het lichaam voorkomt en in bijna alle andere levende dingen, waarschijnlijk nodig is om plaatjes zelf kleverig te maken. De stof heet adenosine-difosfaat, of ADP. Zijn lijf heet adenosine, en het heeft een staart van twee fosfaatgroepen. Als je het voorvoegsel ‘di’ verandert in ‘mono’ (zodat het ding in AMP verandert) of in ‘tri’ (ATP) door er een fosfaatgroep respectievelijk van af te halen of aan te plakken, maakt het geen plaatjes meer kleverig. ADP is misschien een precieze sleutel van de lijmpot, en de lijm is misschien wel een mengsel van iets in de huid van de plaatjes zelf en dat laagje, door plasma op het te beplakken oppervlak gevormd. Degenen die onze vragen op den duur het beste zullen kunnen beantwoorden zijn misschien wel de zeldzame patiënten die een van de nodige bestanddelen missen in hun plasma of plaatjes. Een mengsel van plaatjes uit de ene patiënt gehaald, en plasma uit de andere, zou zich dan normaal gedragen, maar in de omgekeerde combinatie zouden de plaatjes nooit kleverig moeten worden. Zo iets fraais is nog niet ge-

vonden, maar terwijl ik dit, vanavond laat, zit te typen, voel ik me als een kind dat bang is vóór het bezoek van Sinterklaas in slaap te vallen. Want misschien verschijnt op dit ogenblik wel een artikel waarin alles wordt ontdekt en uitgelegd. Intussen kan ik je wel vast iets vertellen van gebrekkig bloed waarmee we onze gebrekkige onderzoekingen kunnen doen en waaruit sommige gebrekkige conclusies worden getrokken.

Hemofilie en zo

Zo nu en dan wordt een kind zonder fibrinogeen geboren. Niets kan zijn bloed laten stollen-behalve natuurlijk: toegevoegd fibrinogeen. En toch bloedt zo'n kind uit kleine wonden lang niet altijd erg; zijn plaatjes blijven niet al te slecht in zijn wonden steken, maar toch ook niet best, en op glas willen ze helemaal niet blijven plakken. Nou moet ik al weer iets in deze vertaling voegen dat gebeurd is nadat het Engelse boek uitkwam. Een van de beste bloedplaatjeslogen is dr. Marjorie B. Zucker, en ze is nog aardig ook. We hadden al eens over die lijmkwestie gepraat, en op een dag, toen ik ook nog van iemand wat bijzonder zeldzaam plasma had gekregen dat uit een fibrinogeenloos meisje was gehaald-toen kwam dr. Zucker aanzetten met de nodige chemicaliën en speciale reageerbuisjes. De proeven die we deden waren eigenlijk allereenvoudigst. Iemand nam een flinke hoeveelheid van mijn bloed, zij verzamelde daar op haar speciale manier de plaatjes uit en suspendeerde die in verschillende vloeistoffen; ik intussen maakte een serie voorwerpglaasjes op mijn manier schoon en stelde die bloot aan dezelfde vloeistoffen, die ik daarna afspoelde in de hoop dat een laagje materiaal zou zijn achtergebleven. Nu hadden we dus bij wijze van kort spreken: bloedplaatjes rondzwevend in oplossingen A, B, C enzovoort, en glazen oppervlakken bedekt met laagjes achtergelaten door A, B enzovoort. De volgende stap was: doe op alle glaasjes met laagjes uit A bedekt, druppeltjes van de verschillende plaatjes-suspensies, enzovoort. Zo zaten dus tenslotte alle mogelijke combinaties voor ons op een rijtje: plaatjes in vloeistof A, op een laagje gevormd door A; plaatjes in vloeistof A, op een laagje gevormd door B; plaatjes in vloeistof B, op een laagje gevormd door A... kortom een woeste bende. Natte wattensliertjes mochten naast elk glaasje onder een omgekeerd glazen schaaltje slapen, tegen het verdampen,

en na een half uur werd alles zachtjes gespoeld, gefixeerd met alcohol en gekleurd. Er was maar één groot verschil tussen alle preparaten: de vloeistof waarin de plaatjes gesuspendeerd waren geweest, *of* waarmee het glas in aanraking was geweest, moest fibrinogeen hebben bevat; anders wilden de plaatjes niet aan het glas kleven en zich uitspreiden. ‘Werkende’ vloeistoffen waren dus: fibrinogeenoplossing, en normaal plasma; ‘niet-werkende’: serum van normale mensen, en plasma van het meisje zonder fibrinogeen. Kijk misschien eens wat voor conclusie je daaruit trekt en of die klopt met de mijne: uit normaal plasma wordt eerst fibrinogeen op het glas afgezet, en dan plakken de plaatjes daaraan vast.

Zo, dat was dus een invoegsel buiten Tineke's vertaling om. Onder ‘monomoleculaire lagen’ komt nog wat meer over het vastplakken (de ‘adsorptie’) van moleculen en speciaal van fibrinogeen. Ook daar kan je lezen hoe ik, bij allerlei studies met een ingewikkeld toestel, dankbaar gebruik heb gemaakt van het meisje zonder fibrinogeen. Elke persoon trouwens, van wie we kunnen aannemen dat die een enkel eiwit mist en daar liefst nog narigheid van heeft ook, wordt met een doodernstige vreugde door mannen van de wetenschap omhelsd. Daar komen in volgende hoofdstukken nog heel wat voorbeelden van. Het voorbeeld dat in dit hoofdstuk past is: hemofilie.

Hemofilie is waarschijnlijk een stokoude ziekte, die jongens erven van hun schijnbaar normale moeders. De stollingstijden van die jongens, vaak meer dan een uur in plaats van de normale tien minuten, kunnen in een reageerbuisje gecorrigeerd worden door kleine hoeveelheden normaal plasma. Door de vreemde manier van erven, en de simpele manier van onderzoek, leek het of hemofilie een enkele ziekte was. Dat was fout, en dat is bewezen met andere bijna even eenvoudige proefjes. Als je zin hebt, kan je ze zelf verzinnen. Ditmaal geef ik je alleen maar een helper, vier hemofilielijders, vier spuiten om bloed van ze te nemen, en ongeveer acht reageerbuisjes; je hebt waarschijnlijk zelf wel een horloge, en zelfs dat heb je niet bepaald nodig. Hieronder volgt een antwoord.

Merk de buisjes: A, B, C, D, A+B, B+C, C+D en bijvoorbeeld A+D. Merk de vier spuiten A, B, C en D. Zuig, samen met je hulpje, bloed uit de vier patiënten in de vier overeenkomstige spuiten, en doe dan meteen een kubieke centimeter van elk bloed in elke overeenkomstige buis. De buisjes met twee letters krijgen dus een meng-

sel en bevatten twee kubieke centimeter bloed; doe daarom maar liever in de buisjes met één letter twee kubieke centimeter van bloed A, twee van B, enzovoort, dan zijn ze allemaal netjes even vol. Nou kijken wie het eerst stollen. Neem aan dat het bloed in buisjes A+B en B+C behoorlijk snel stolt, en dat je op alle andere ongeveer een uur moet wachten. Wat betekent dat? Dat A en B elkaar corrigeren, en dus allebei iets missen, maar wat ze missen is niet hetzelfde. Dat geldt voor B en C ook. Maar C en D corrigeren elkaar niet en hebben dus hetzelfde gebrek; hetzelfde geldt voor D en A, en volgens de logica dus ook voor C en A. A, C en D hebben dus één soort hemofilie, B heeft een andere. Toevallig zijn inderdaad op deze manier twee soorten hemofilie ontdekt, die A en B worden genoemd, en A is de algemeenste.

Jammer genoeg was er weinig contact tussen de wetenschappelijke onderzoekers gedurende de oorlog, toen deze proeven gedaan werden. Een jongetje in Engeland was het eerste ontdekte geval van hemofilie B. Hij heette Christmas, en zijn ziekte werd dus Christmas Disease gedoopt. Intussen had men in de Verenigde Staten ook een nieuwe vorm van hemofilie ontdekt, die waarschijnlijk werd veroorzaakt door het gebrek aan een factor die Plasma Thromboplastin Component (PTC) werd genoemd. Pas een tijd nadat brieven met ingesloten monstertjes plasma in alle richtingen de Atlantische Oceaan waren overgevlogen, kon met zekerheid worden gezegd: PTC = Christmas Factor = anti-hemofilie B-factor. Anderen kregen zelfs de indruk dat het hele ding nooit echt afwezig was, maar abnormaal, en trouwens niet eens echt bestond, maar een stukje protrombine was dat bij normale mensen afbrak gedurende de stolling en dan een min of meer specifieke rol kreeg; ze noemden dat stukje Autoprothrombin II. Bij gebrek aan meer kennis, en als men niet weet wat de waarheid is, kiest men er een. Er werd dus een comité van stollingsgeleerden benoemd, die nog steeds elk jaar in bijna ieders verre buitenland een retourtje worstelen komen weggeven en beslissingen maken, PTC zou voortaan ‘factor IX’ heten, en het eiwit dat waarschijnlijk ontbrak aan de echte hemofilie A-lijders, vroeger al bekend als ‘Anti Hemophilic Globulin’ (AHG) en nog minstens drie andere namen, heet voortaan ‘factor VIII’. De nummers zijn het resultaat van een nogal Duits voorstel, dat er zelfs op staat, calcium factor IV te noemen, een beetje rare naam voor een element. De factoren kregen

hun nummers naar de volgorde van hun ontdekking. Je zou dus allerlei benatbare oppervlakken ‘factor o’ moeten noemen, want die zijn waarschijnlijk al ontdekt door prehistorische garnalen.

Welke is nou de contact-factor? Plasma waaruit fibrinogeen, protrombine, calcium, factor VIII en IX zijn weggehaald, kan als het geschud wordt met glaspoeder nog steeds de stolling verkorten van normaal plasma dat niet in aanraking is geweest met glas. Dat wijst er dus al op dat we de echte contact-factor nog niet hebben genoemd.

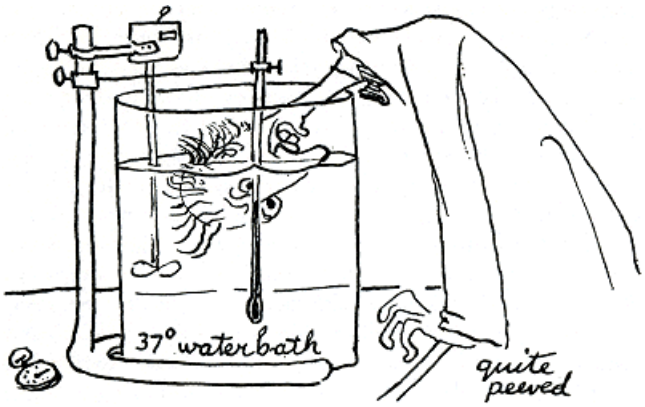
In I953 publiceerden R.L. Rosenthal, O.H. Dreskin en N. Rosenthal van het Mount Sinai Hospital in New York City een artikel: *New hemophilia-like disease caused by deficiency of a third plasma thrombo-plastin factor* (Een nieuwe op hemofilielijkende ziekte veroorzaakt door gebrek aan een derde plasma-tromboplastische factor). Hun patiënten, een oom en twee nichtjes, bloedden een beetje te lang nadat kiezen waren getrokken. En hun stollingstijden waren een beetje lang. Een gevoeligere proef, waaruit blijkt of protrombine gauw genoeg in trombine wordt omgezet, gaf beslist abnormale getallen. Die konden worden gecorrigeerd door normaal plasma, of plasma van patiënten met gebrek aan factor VIII of IX. Er was dus een nieuwe factor ontdekt! En omdat factor X intussen al min of meer ontdekt was en genummerd, werd dit factor XI.

Raai nu eens waar ik twee jaar na deze ontdekking bofsgewijs een baantje kreeg? En waar ik toen in het Mount Sinai Hospital mee mocht spelen, vooral 's avonds? Ik mocht door de verlaten gangen lopen, een lege trap van de derde naar de tweede verdieping af, een hel verlichte kamer in, naar de grote grijze freezer, het zware deksel openduwen, en in de witte ijsnevels neerkijken op de honderden buisjes met hun volgekrabbelde halsbandjes: AHGdef, PTCdef, PTAdef. En zo, vijftien jaar te laat, begon ik aan mijn proefschrift voor Nederland te werken, tussen het grauwe glanzende staal, de zwarte ruiten, de gladde steen van een hospitaal zo groot dat sommige van onze patiënten in de vroege ochtend met hun verpleegsters vertrokken op weg naar ons lab, de gangen door werden gereden in hun oude gebouw, de oude lift in, de nieuwe deur uit, de eindeloos kromme ondergrondse tunnels door, een andere lift in, door prachtig beklede wachtzaaltjes heen, geschilderde tegels, een standbeeld, volkomen verdwaalden en, waarachtig, nooit in ons lab belandden maar half huilend naar hun punt van oorsprong moesten worden teruggeleid.

Ik was toen nog altijd gek op contact met oppervlakken, en dat kon ik nu eens rustig bekijken. Een van de eerste avonden al bleek het plasma dat een tekort aan factor XI had, na schudden met glas niet in staat om de stolling te verkorten van normaal plasma dat in plastic buisjes bewaard was. Ik besloot onmiddellijk dat ik een grote ontdekking had gedaan: factor XI was noodzakelijk voor het activeren door glas. Nu was er een oud kunstje dat ik al in New Brunswick had bedacht (en dat ik zo kort geleden min of meer met dr. Zucker heb herhaald); dat kon ik ditmaal uitgebreid overdoen: doodgewoon in glazen buisjes verschillende plasmamonsters doen die elk een ander tekort hebben, dan elk uitspoelen met zoutoplossing en dan water, en alle buisjes dan ondersteboven centrifugeren om ze droog te maken, dan nieuwe hoeveelheden van dezelfde plasma's in elkaars buisjes doen. Zo had ik dus allerlei combinaties van buisjes, bekleed met een laagje van één plasma, en daarin wat ander-of soms soortgelijk-plasma. Daarna deed ik overal calciumchloride bij en drukte een stopwatch op zijn koppetje. En daar had je het, precies zoals ik besteld had: de meest verkorte stollingstijd was die van factor XI-arm plasma in aanraking met glas dat door normaal plasma bekleed was. Walgelijk van, of ten minste tijdelijk bedorven door zelfingenomenheid, nam ik dankbaar aan dat factor XI bij voorkeur door het glas werd geadsorbeerd, en dat het daarna moest hebben gereageerd met iets dat in het XI-arme plasma wel voorkwam.

Het was, geloof ik, een paar dagen later dat dr. O.D. Ratnoff en Joan E. Colopy, in Cleveland, Ohio, een artikel publiceerden dat heette: *A familial hemorrhagic trait associated with a deficiency of a clot-promoting fraction of plasma* (Een in familieverband voorkomende neiging tot bloeden die gepaard gaat met een gebrek aan een plasma-fractie die de stolling bevordert). Dit verscheen in de Journal of Clinical Investigation, Vol. 34, pag. 602, 1955. Daar stond dat een zekere mijnheer I.J.R. Hageman, een nogal gezonde zevenendertig-jarige remmer bij de spoorwegen, voor iets geopereerd had moeten worden. Als routine-voorzorgsmaatregel werd zijn stollingstijd bepaald. Die bleek zevenentachtig minuten te zijn, lang genoeg om zijn hele bloedmonster zonder anticoagulant te centrifugeren. Dan stolde het zo verzamelde cel-arme plasma vaak helemaal niet. De stollingstijd kon tot normaal verkort worden door een beetje plasma waaraan factor VIII, of IX, of XI ontbrak. Meneer Hageman, die eerlijk gezegd

niet eens een bloeder was, kon zich nu fijn de eigenaar noemen van een gloednieuw gebrek: ernstig tekort aan Hageman-factor. Nadat het Bloedcomité voor Aarzelende Nummer Geving (B.A.N.G.) de factor van alle kanten besnuffeld had, werd hij officieel voor werkelijk verklaard en kreeg daarmee het nummer XII. Maar erger nog: de



Figuur 10.

groep in Cleveland merkte al gauw dat het plasma van mr. Hageman, na geschud te zijn met glas, helemaal niet in staat was de stollingstijd te verkorten van normaal plasma dat niet in contact was geweest met glas. Kortom: factor XII was DE contact-factor.

Ik vond heus dat hier een grote ontdekking gedaan was door twee aardige mensen, die heel goed wisten wat ze deden, maar ook flink geboft hadden, of, om mijn gevoel nog wat nauwkeuriger te beschrijven: ik vond dat beslist flauw. Hier had ik nou in mijn stille gladde kasteel gezeten, waar factor XI zelf geboren was, ik had van het nutteloze baby'tje in gedachten al helemaal Prins Contact gemaakt, kwam me daar zo'n vreemdeling die nog niet eens in mijn bijna voltooide proefschrift te vinden was, en kraaide Koning tegen zichzelf.

Zodra ik me hersteld had moest ik natuurlijk ook dadelijk een Hageman. Aangezien de enige en oorspronkelijke Hagemannen blijkbaar geen duidelijke bloedingssymptomen vertoonden en volkomen toevallig ontdekt waren, hoefde ik alleen maar te wachten tot ik ook per ongeluk een stollingstijd op de juiste persoon deed.

Ongeveer drie weken voordat ik beslist moest ophouden met feiten verzamelen voor mijn proefschrift, kwam een van de stafdoktoren het lab binnen. Hij stond bekend om zijn wetenschappelijk werk, en nog meer om zijn altijd uitzonderlijke gentlemanachtigte, en hij zei dan ook: ‘Leo, ik heb geloof ik een patiënt die je kan interesseren’. Een paar dagen later stapte een grote, strenge maar gezonde man naar binnen, rolde een hemdsmouw op en liet me ongeveer dertig kubieke centimeter van zijn bloed nemen. Een Hageman-patiënt, in New York City! Toen ik zei: ‘Wilt u alstublieft het watje stevig aandrukken?’ zei hij: ‘Weet u zeker dat u genoeg heeft?’, en ik: ‘Ja hoor, ik geloof van wel’, en hij: ‘Dat is maar goed ook, want nou krijgt niemand verder meer een druppel.’ Tot nog toe heeft hij zijn woord gehouden: verhuisde zo gauw mogelijk naar het Zuiden en liet ons met een ernstig gebrek aan factor XII-gebrek achter, dat negen jaar duurde. Intussen kon ik in die paar weken de resultaten van Cleveland alleen maar bevestigen. Factor XII, maar ook mijn eigen factor XI, was nodig voor activering door glas. Later ontdekten anderen dat factor XII vermoedelijk eerst op het glas moet kleven, daar dan geactiveerd wordt, en dan factor XI aantrekt. De daardoor geactiveerde factor XI, of misschien wel het complex van XII en XI, wordt ‘activeringsprodukt’ genoemd. Misschien hebben mensen die makkelijk trombi vormen, dit produkt wel in hun circulatie, want hun stollingstijd is soms in plastic even kort als in glas. Ook werd kort geleden ontdekt dat bloedplaatjes zoiets als dit produkt op hun huidje hebben zitten. ‘Kummeles!’ hoor ik je al schreeuwen, ‘nog meer lijm’. Wie weet; jij weet er nu ongeveer evenveel van als ik, want ik werk tegenwoordig niet veel met plaatjes.

Wat ik wel doe is een soort studie die allerprettigst uit dat werk in Mount Sinai is gegroeid; het is zoiets als langzaam met mijn uitpuilende ogen dichter en dichter naar een vast oppervlak kruipen, in het bloed, om de zich vastklampende proteïnemoleculen van vlakbij te kunnen bekijken. Want sedert ik dat doe moet ik elk teken van leven dicht genoeg kunnen naderen om zijn moleculen te zien kronkelen en werken; anders heeft zijn gezicht geen tekenen, en kijkt mij aan als een dood stilleven.

II Hoe wij spelen met proteïnen

Er is iets in dat woord ‘proteïne’, bah, dat me nog steeds niet bevalt. Ik weet geloof ik wel waardoor. Ik heb altijd een hekel gehad aan de smaak en walm van gekookte vis, en ik moet op de tedere leeftijd van zeven jaar of zo een keer dat ellendige plaatje gezien hebben van een schijf in parten verdeeld, je weet wel, met op een part een fles olie, ‘vetten’ geheten, op een ander een klontje dat zich ‘koolhydraten’ durft te noemen, en op een derde een keukenbordje waarop de doodste makreel ter wereld het toch al zo moeilijke woordje ‘proteïne’ of ‘eiwitten’ tracht uit te spreken. Daar bestond een mens dan uit; en ik ook, net als ieder ander, dat was nog het ergste. Ongeveer tien jaar later kreeg ik weer proteïnen onder mijn neus, deze keer in een studentenlab waar de ondingen gekookt werden voor chemische experimenten die even dood waren als de makreel van vroeger. Weer vijftien jaar later, toen ik in New Brunswick werkte, zag ik in het laboratorium voor bloedchemie naast mijn eigen kamertje hoe proteïnen daar voornamelijk andere stoffen in de weg zaten, die pas gemeten konden worden als er eerst een zuur in het bloed kon worden gesmeten om de eiwitten in een volkomen oneetbare geschifte chocolavla te veranderen.

Maar eiwitten zijn mooi; het meeste werk ermee levert nu eenmaal niet meer op dan vormeloze statistische en on-emotionele getallen. De reis naar een ver eiland wordt niet aantrekkelijker door te leren dat daar negentien en een kwart pruiken tabak worden geproduceerd per anderhalf dorpshoofd behalve op Woemidag. Pas als je in een beter boek leest hoe bij volle maan de Woemi met een tabakspruik op een langgewimperde plukster, nou ja, ik wil maar zeggen dat ik eigenlijk ook voor mijn werk met bloedplaatjes en stolling een reis moest maken, Proteïneland in namelijk, en om die aantrekkelijker te maken kocht ik maar vast een paar dikke, lekker ruikende boeken over eiwitten; en begon te lezen.

Dat was eigenlijk een slecht begin. Een wetenschappelijk boek dat even grondig als dik wil zijn moet tegenwoordig namelijk door een hele groep mensen worden geschreven. Nou is er altijd wel een schoft die zijn hoofdstuk een of twee jaar te laat inlevert, en tegen die tijd

zijn de andere hoofdstukken verouderd. Daarom vertelt de publikatiedatum van een boek je niets over de ouderdom van zijn inhoud: daarvoor moetje kijken wat de jongste datum is van de publikaties die in het boek worden aangehaald. Een goed boek over eiwitten hoort in elk hoofdstuk minstens een paar artikelen aan te halen die minder dan een jaar oud zijn. (Dit boekje is geen leerboek en hoeft dus lekker niet naar dergelijke artikelen te verwijzen.)

Gelukkig begon ik toen ook chemische tijdschriften te lezen. Was ik al geschrokken door al de nieuwigheden in de paar eiwitboeken, nu blies ik belletjes van schrik onder de constante stroom van vreemde feiten die zich uit nieuwe bronnen over mijn hoofd uitstortten. En achter die feiten waren andere, nog meer fundamentele feiten verborgen; ik begon eindelijk te begrijpen dat ik meer moest leren over atoomstructuur.

Het atoom dus

Het was nog vóór de tweede wereldoorlog dat ik mij voor het laatst met atomen had geamuseerd. Ze bestonden toen alleen nog maar uit elektronen, protonen en neutronen, geloof ik; tegenwoordig bestaan ze uit van alles, maar ik geloof niet dat we alle nieuw ontdekte kerndeeltjes nodig hebben om iets van de elektrische gebeurtenissen in de huid van een eiwitmolecule te begrijpen. Onthoud wel dat er protonen in de kern zitten. Elk proton geeft de kern een eenheid van positieve lading. En onthoud ook dat de elektronen, elk een eenheid van negatieve lading gevend, om de kern heen draaien. Dat doen ze niet zo maar: ze volgen banen van vaste vorm en grootte, springen alleen in tijden van grotere opwinding soms op een grotere maar even voorbestemde baan, en geven energie (licht) wanneer ze weer terugspringen. In elke baan is plaats voor een enkel paar elektronen die tegen elkaar in draaien. Groepen van die elektronenbanen vormen schalen, die van de natuurkundigen letters hebben gekregen: K, de binnenste, die maar een enkel paar kan hebben dat 1s heet; L, de schaal, om K heen, heeft plaats voor een paar(2S geheten) plus drie paren (2p); M daaromheen met een paar 3S, drie paren 3p en vijf paren 3d; en verder ga ik niet.

Het lijkt me ook goed om te onthouden dat de natuur niet houdt van ontplofbare situaties en daar soms haastig een einde aan maakt.

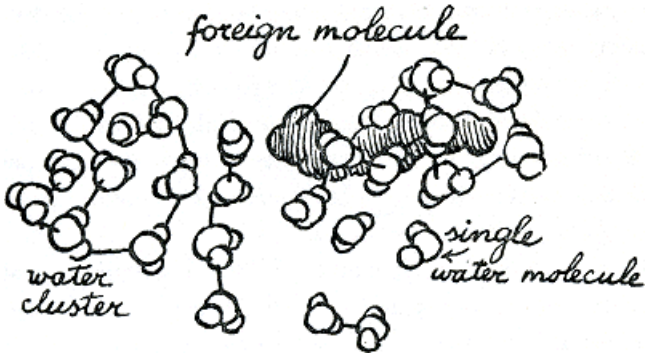
Onder minder explosieve omstandigheden betekent dat: als iets onvoldaan is, probeert de natuur daar zo gauw en zo eenvoudig mogelijk iets aan te doen. Maar als alle behoeften te bevredigen waren zonder nieuwe behoeften te verwekken, zouden alle gebeurtenissen, zoals die waar wij zelf uit bestaan, spoedig afgelopen zijn. Gelukkig dus, leeft zelfs een atoom meestal in een onbevredigde en zelfs onbevredigbare toestand. Het heeft twee behoeften waaraan het vanwege zijn rare systeem nooit tegelijk kan voldoen. De ene behoefte is elektrisch neutraal te zijn: evenveel elektronen om de kern als protonen in de kern. De andere behoefte is: alle schalen precies vol elektronen te hebben. In de tabel hier, hebben alleen helium, neon en argon (He, Ne en Ar) hun schalen vol en zijn tegelijk neutraal. Daardoor zijn ze edelgassen; ze hebben geen elektronen nodig en willen er geen kwijt; ze willen met niemand spelen of delen, ze zijn helemaal tevreden.

	1s	***2s***	***2p***	***3S***	***3p***
1 H	1				
2 He	2				
3 Li	2	1			
4 Be	2	2			
5 B	2	2	1		
6 C	2	2	2		
7 N	2	2	3		
8 O	2	2	4		
9 F	2	2	5		
10 Ne	2	2	6		
11 Na	2	2	6	1	
12 Mg	2	2	6	2	
13 Al	2	2	6	2	1
14 Si	2	2	6	2	2
15 P	2	2	6	2	3
16 S	2	2	6	2	4
17 Cl	2	2	6	2	5
18 Ar	2	2	6	2	6

Voor de andere kleine atomen in deze tabel (een tabel van alleen de kleinste atomen) bestaat meer avontuur in de wereld. Als ze hun schalen vol willen maken verliezen ze hun elektrisch evenwicht. Een volle L-schaal moet acht elektronen (vier paren) bevatten; maar daarmee zou bijvoorbeeld zuurstof twee extra negatieve ladingseenheden hebben. Natrium (Na) heeft twee keurig volledige schalen, K en L, en maar een enkel elektron in M. Als het atoom die opruimt blijft het met een netto positieve lading zitten. Zo'n geladen atoom (of een geladen, chemische combinatie van atomen) noemt men een ion. Het waterstof-ion (H^+) is een positief ion van het waterstofatoom dat zijn enige elektron kwijt is; we kunnen het dus een naakt proton noemen. Dit kan een brug vormen tussen twee negatieve atomen: een waterstofband. Dat is geen chemische verbinding: hij wordt te gemakkelijk gemaakt en gebroken. Als daarentegen een atoom F een atoom Na ontmoet, bijvoorbeeld, dan ontstaat, zoals je uit de tabel kan zien, een combinatie die én precies volle schalen heeft gekregen én in elektrisch evenwicht is. Het stel lijkt samen waarachtig op een nieuw soort edel element; het heet nu NaF, een chemische stof met nieuwe eigenschappen, gevormd doordat het Na en het F elkaars teveel en tekort aan een elektron precies hebben aangevuld. Maar iedereen die wel eens een keer een kind geweest is, kan je vertellen dat gelijk delen-ieder precies de helft-niet goed kan. Atomen hebben dat probleem net zo goed, en het ene atoom krijgt dikwijls een grotere helft dan het andere. Als een stof even stabiel is in geïoniseerde als in ongeïoniseerde toestand, zal hij het best vinden om af te wisselen: soms de elektronen zo onder zijn atomen verdelen dat hun schalen vol zijn, soms uit elkaar gevallen lijken te zijn in tegenovergesteld geladen ionen, die elkaar dan toch wel aantrekken, en bijvoorbeeld in water niet helemaal onafhankelijk van elkaar ronddobberen.

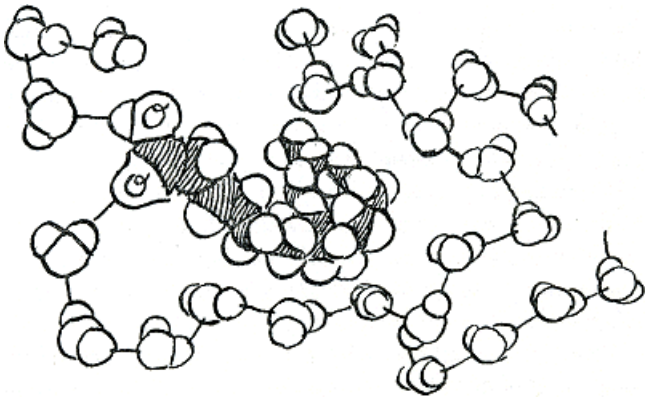
Water is zelf trouwens helemaal niet zo eenvoudig als het klinkt en smaakt. Je bent er nu eenmaal aan gewend. Je hebt al geleerd het haa twee o te noemen voordat je eerste scheikundeles begon. Aan het eind van mijn HBS-tijd schreef ik het al H-OH. Maar toen ik verleden jaar op een conferentie was over de structuur van water, vier dagen lang, waren de specialisten het er nog niet over eens hoe water onder dagelijkse omstandigheden in elkaar zit. Wel was iedereen er zeker van dat er vaak waterstofbanden waren tussen waterstofatoom van een watermolecuul en zuurstofatoom van een ander, en zo voort. Water

is dus soms H_2-O... H-O-H... O-H_2 of nog veel langer en ingewikkelder. Je kan je misschien het best een hoop V-vormige magneten voorstellen met hun zuidpolen in het midden. Je kan die natuurlijk op duizenden manieren aan elkaar laten hangen. Met water gebeurt dat soms zo regelmatig als in een kristal, waarbij het niet beslist sneeuw of ijs hoeft te worden. Vaak (om van misschien maar te zwijgen) vormt het bobbels of holle slierten (figuur 11).



Figuur 11.

Nu moet je niet denken dat watermoleculen meer van elkaar houden dan van iets anders. Ze houden zich waarschijnlijk alleen maar in grote complexen aan elkaar vast met hun waterstofbandjes als die niets beters kunnen vinden om vast te houden. Als je bijvoorbeeld een groot hydrofoob, dus water-afwerend, onbenatbaar, molecuul het

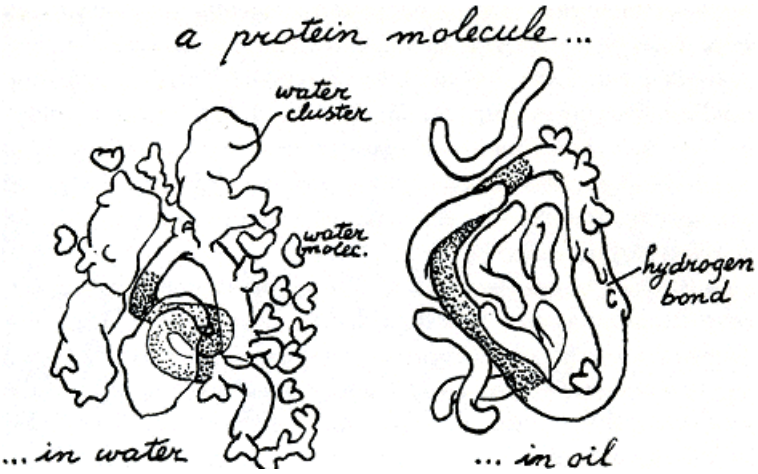


Figuur 12.

water in duwt, breek je daarmee een hoop waterstofbanden in het water eerst en dan binden de watermoleculen zich en elkaar opnieuw vast, nu op zo'n manier dat ze zo min mogelijk met dat onvriendelijke vreemde voorwerp in contact hoeven te komen (figuur 12). Het tegengestelde gebeurt met moleculen die NH_2, of O, of andere groepen bevatten waaraan makkelijk waterstofbanden kunnen worden vastgemaakt. Die mengen zich graag met water; en de watermoleculen zelf delen graag hun waterstofbanden met die van deze vriendelijke, hydrofiele moleculen zodat ze daar nogal stabiele fabricages mee vormen. Als het water zich dan zo handig aan kan passen, wat zou er dan gebeuren als je twee hydrofobe moleculen tegelijk erin onder wil laten zinken? Weer probeert de natuur iedereen zo gauw en simpel mogelijk tevreden te stellen: de twee vettige moleculen houden elkaar zo gauw en stevig mogelijk vast, om hun aan het water blootgestelde oppervlak zo klein mogelijk te maken en het kleinst mogelijke aantal watermoleculen tot een demonstratie van afkerigheid te dwingen. Zulk elkaar omhelzen van twee vettige moleculen uit angst voor het omringende water is dus een ‘hydrofobe band’. Hydrofobe banden kunnen zich ook vormen tussen vetachtige onderdelen van een of twee moleculen die dan, als ook de rest van hun lichamen zacht genoeg is, de gekste standen kunnen maken van aanhankelijkheid zodra ze in water terechtkomen. In olie hoeven hun waterafwerende plekken natuurlijk niet samen te kleven en zijn dus de hydrofobe banden zwakker dan de waterstofbanden. In figuur 13 is een grappig soort molecuul getekend: het heeft een klein hydrofiel koppetje van een zuurgroep(O en OH) en een lange vettige staart van C-C-C- waaraan alles verder is aangevuld met waterstofatomen. Het geheel is een vetzuur. Probeer je eens in te denken dat je een heel stelletje daarvan in water gooit; wat doen ze dan? En wat zouden ze in olie doen? En in een mengsel van water en olie? (Het antwoord voor de drie gevallen is: ze kleven met hun staarten aan elkaar en hun koppen naar het water; ze kleven met hun koppen naar elkaar en hun staarten naar de olie; ze vormen laagjes om oliedruppels met hun koppen naar het omringende water en om waterdruppels met hun staarten naar de olie.) Nu heb je een idee hoe detergents in staat zijn olie in fijne druppels met water te laten mengen. We hebben veel zulke detergentachtige moleculen in ons bloed. Proteïnen zijn ook een beetje zo. Je zult straks lezen dat het lange ketens zijn, die bestaan uit meer of

minder vettige schakels; in water frommelen ze zich dus graag zo in elkaar dat de meest hydrofobe delen verborgen zijn (figuur 13, gestippelde lus), maar daarover later.

Zo, dat zijn dus de verschillende krachten die het leven van moleculen, en van ons als hun gastheren, bepalen: de chemische die door

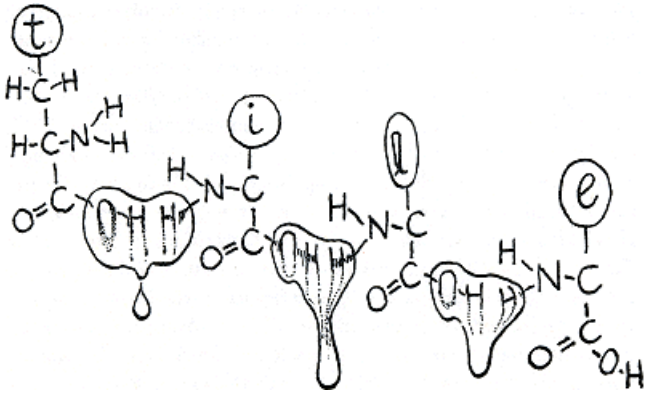


Figuur 13.

de vulling van elektronenbanen worden bepaald en zo sterk zijn dat de volgorde van de atomen in het molecuul er stevig door wordt bepaald, en de fysische, zoals waterstofbanden en hydrofobe banden (die zelf weer veroorzaakt worden door de waterstofbanderigheid van het water rondom), die zwakker zijn, en daarom veranderlijker naar omstandigheden, en daarom juist zo belangrijk: het zijn deze zogenaamd zwakke krachten die maken dat hetzelfde molecuul het ene ogenblik bij wijze van spreken met de armen gekruist over de borst rondhangt en het volgende ogenblik wild er op los slaat. Maar zo menselijk zijn ze natuurlijk niet, die moleculen. Als we even groot waren als zij, en als elektronen er wit uitzagen-en waarom ook niet?-hoe zou het dan zijn om rond te lopen binnen een beetje water? Wolken van stijf rechtopstaande en slap neerhangende trossen mistballonnen, dat zijn andere moleculen, maar daaromheen, die witte kooien, kronkelende torens met witte snorren, wollige witte winterjassen, en kromme puistige witte blazen, die miljoenen malen per seconde uiteenvallen en zich in andere gedaanten weer bijeenrapen, dat is water, een wat-

ten wereld van weerloos wisselende weke spoken. De zachtheid van een molecuul is eigenlijk maar een statistisch begrip, en je kan evengoed zeggen dat de grijze schijf van een snel draaiend fietswiel een doorzichtige massa is van 30% metaal en 70% lucht. Dat is tegelijk waar en niet. Steek je vinger er maar eens in: die dertig percent lijkt dan het belangrijkst, maar is dat toch ook eigenlijk alleen maar vanwege de snelle verandering van lucht in metaal. En zo is het ook met moleculen: hun huid is geen stille werkelijkheid maar een zachtlijkend complex van gebeurtenissen; elektronen die trillen en wentelen rondom hun eigen atomen en overspringen op andere. De kernen liggen als diepe, positieve, zware ladingen dieper in de achtergrond naarmate ze zwaarder zijn, verborgen oorzaken van het molecule. En nu terug naar de eiwitten.

C, N, O, en H, dat zijn de kleine atomen waaruit het eiwitlichaam voornamelijk bestaat. Als je dit lichaam, tegen zijn wil in, tot een recht geval uitrekt, zou het heel lang zijn en even ingewikkeld als een met de hand geschreven geheimwoord. Een ketting van schakels die stuk voor stuk een keuze zijn uit twintig mogelijkheden. Elke schakel noemen we een aminozuur, en de tekening hieronder (figuur 14) kan je beter dan menselijke woorden laten zien hoe aminozuren samen een oneindig aantal eiwitwoorden kunnen spellen. Je ziet daar hoe de verbindingen tussen de aminozuren gevormd worden doordat de -OH van een -COOH-groep en de H- van een -NH_2-groep zich afsplitsen



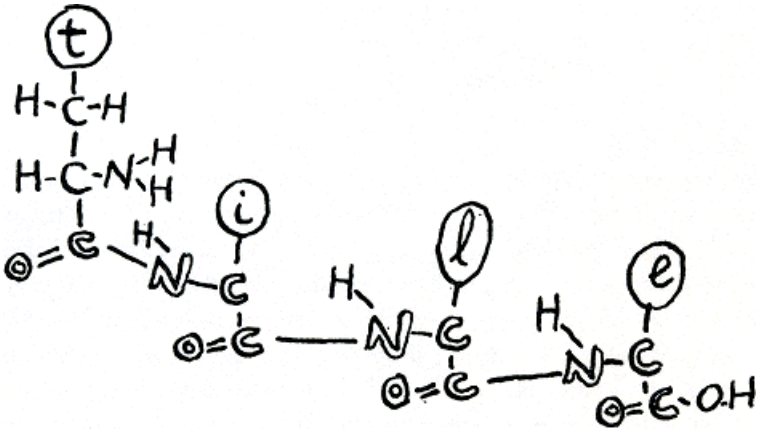
Figuur 14.

en samen een H_2O-molecule maken. Als dat gebeurd is, kan je van het ene aminozuur naar het andere stappen, zoals van de ene geschreven letter in een woord naar de andere, bijvoorbeeld in het woord ‘tile’ (figuur 15). (‘Dit is een Engels woord, want dit boek werd eerst in het Engels geschreven. Het woord betekent toevallig tegel maar

Figuur 15.

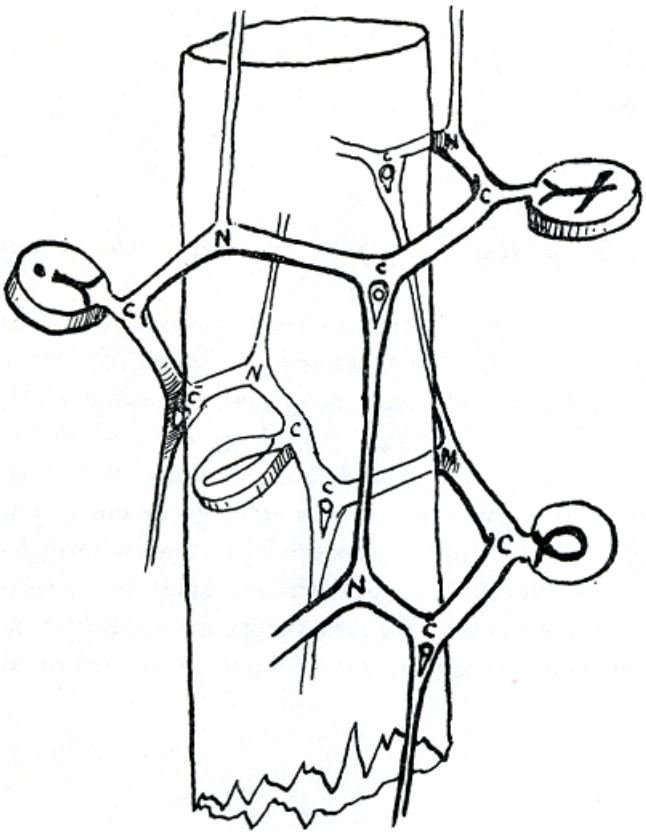
dat doet er eigenlijk niet toe. (vert.)’ heeft Tineke hier helemaal onpersoonlijk bijgezet, de snoes.)

Zo is de ruggegraat van een proteïnemolecule opgebouwd uit een rij van al de aminozuren die -N-C-C-O zeggen (figuur 16). Als je maar een paar aminozuren aan elkaar knoopt, bouw je een eiwit zo klein dat het niet eens zo mag heten, en peptide genoemd wordt (dipeptide, tri-peptide, enzovoort), maar de hoeken waar zelfs die paar aaneenschakelingen mee gemaakt moeten worden geven ook aan de kortste keten een vreemde vorm, en vaak een bijzondere en bijzonder belangrijke functie. Er zijn allerlei peptiden in ons bloed die vaatverwijdend, vernauwend of wat ook zijn. Zeer knappe mensen hebben de engte van de banden in de ruggegraat en hun toegestane hoeken be-



Figuur 16.

rekend. In figuur 16 bijvoorbeeld horen eigenlijk de O= aan de ene C en de H- aan elke N daarnaast in tegenovergestelde richting te wijzen en in één plat vlak te liggen, maar de -C- links van elke N moet het overschot van het aminozuur daaraan vast dwingen scheef uit het papier te steken. En doordat dit overschot, de aminozuurrest, juist het

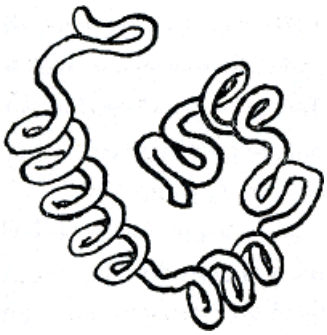


Figuur 17.

deel is waar de twintig variaties in bestaan, beginnen we alvast met een platte zigzag van een woord waarvan de letters in alle richtingen uit de pagina prikken. In werkelijkheid is het schrift veel gekker. Meestal windt de ruggegraat zich het liefst in een spiraal, zodat gedeelten van het eiwit gewonden lijken om een onzichtbare of eerlijk gezegd afwezige stok. Zo'n spiraal werd het eerst beschreven door Linus Pauling en Robert B. Corey in een mededeling die erg belangrijk bleek te worden (J. Amer. Chem. Soc, Vol. 72, P. 5349, 1950). Het stukje beslaat maar een halve pagina en beschrijft verschillende

vormen die op grond van berekende bandhoeken en lengtes toegestaan zijn; de spiraal (helix) is daarvan de meest elegante. Als je je namelijk de opgewonden ketting voorstelt wijzen die tegenovergesteld gerichte C=O en N-H groepen precies naar elkaar en kunnen waterstofbanden naar elkaar toe maken die de spiraal bij elkaar houden (figuur 17).

Maar er zijn verschillende aminozuren die te onhandig dik en krom zijn om tegen deze spiraal te passen; waar ze voorkomen vervormen ze de spiraal zoals een vinger zou doen die tussen de windingen van een oude ijzeren springveer gekneld zit. En de hoek van afwijking, die zo'n hinderlijk aminozuur veroorzaakt, kan ook al weer worden berekend. Wat is er nu nog over van ons eerst zo eenvoudige geheimwoord? Eerst staken de letters al in allerlei richtingen uit het papier, toen werd het papier als een strook om een stok gewonden en nu is die stok nog overal gebogen en geknakt ook. Dragen, behalve de waterstofbanden, de hydrofobe daarvan ook nog schuld? Van de twintig aminozuren die een eiwit gebruiken kan, zijn er heel wat min of meer hydrofoob, met bijvoorbeeld een rechte of gevorkte vetstaart.

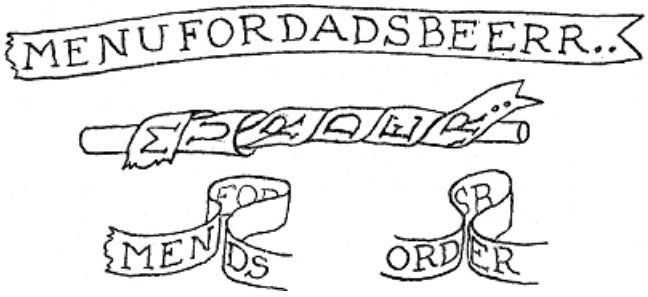


Figuur 18.

Als het eiwit waaraan die kereltjes hangen in het water wordt gegooid en een voldoend zachte ruggegraat heeft, kunnen ze zo hard proberen hun vette lijfjes bij elkaar te houden dat ze het hele proteïne dwingen zich in de raarste bochten te wringen. Men neemt aan dat hun dit werkelijk vaak lukt, zodat ze in water het eiwitmolecule helemaal kunnen buigen tot ze zelf met hun hydrofobe banden het hartje vormen van de nu tot een prop samengeknoeide springveer.

Het is, geloof ik, helemaal niet zo gek om een proteïnemolecuul een woord te noemen, of zelfs een aan elkaar geregen zin. Een waarvan de

betekenis ‘gewoon’ is wat er staat. Maar de moeilijkheid is: hoe lees je zo'n serie letters als ze om een stok heen gewonden zijn, en dan nog een gebogen of geknakte stok? Als je een eenvoudige chemicus bent, grijp je onmiddellijk het strookje papier en ontrolt het. Dan krijg je inderdaad alle letters op een keurig recht rijtje, en is bijvoorbeeld het



Figuur 19.

volgende te lezen (figuur 19): MENUFORDADSBEERR (zonder ruimte tussen de woorden). Ben je meer biologisch aangelegd, dan vraag je je af: als het beestje in zijn eigen vrije natuur zo graag die opgekrulde vorm heeft, dan moet ik zijn betekenis misschien wel lezen terwijl het die houding aanneemt. Dan vind je bijvoorbeeld letters nummer 1, 4, 7, 10, 13 en 16 netjes naast elkaar, of een kronkel waarin nummers 1, 2, 3, 10 en 11 op een rij komen, of 6, 7, 8, 14 en 15.

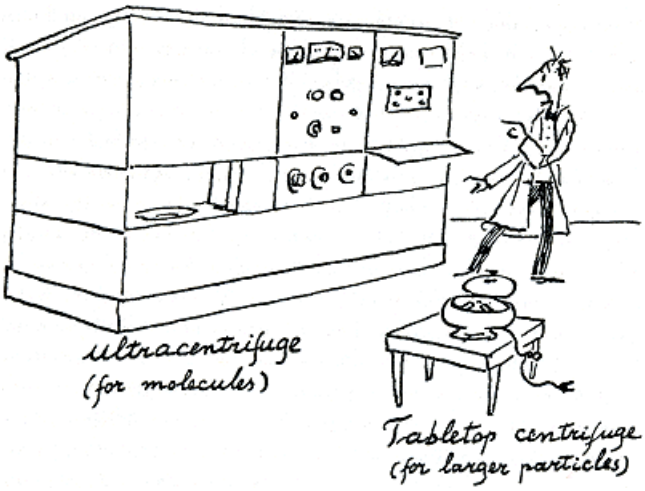
In bloedplasma worden veel voorbeelden gevonden van activiteiten die geheimzinnig optreden en verdwijnen. Later in deze eeuw zullen de meeste wel kunnen worden uitgelegd als het open en dicht vouwen en krullen van eiwitmoleculen. Want een enzym-dat is een eiwit dat, als het actief is, een bepaalde chemische reactie miljoenen malen kan versnellen-is vaak alleen maar te herkennen aan zijn activiteit; inactief is het onvindbaar, zoals we ook later zullen zien. Enzymen zijn bijzonder specifiek. Er zijn bijvoorbeeld allerlei dehydrogenasen, enzymen die waterstofatomen wegbreken van bepaalde plaatsen in bepaalde soorten molecule; en er zijn proteasen die proteïnen (zelfs hun eigen lichamen als ze niet voorzichtig zijn) in tweeën breken maar alleen tussen twee bepaalde soorten aminozuurgroepen in de keten. Veel van die enzymen drijven rond met ons bloed in een (gelukkig) inactieve vorm en worden door bepaalde

omstandigheden of zelfs door bepaalde andere actief geworden enzymen geactiveerd. En zo is ons hele plasma als een heel vreemd boek dat soms hier, soms daar door de kracht van zijn eigen woorden wordt opengeslagen. Een kracht die zich alleen ontwikkelt als iets een paar verwrongen woorden tot een nieuwe betekenis vervormt. Zo'n boek is alleen te begrijpen en volledig lief te hebben uit alle open en dichte betekenissen van al zijn woorden en de betekenis van hun rangschikkingen, die zoveel wijder is als geheel dan de betekenis van woorden alleen. Met zo'n ingewikkeld complex kunnen we alleen maar proeven doen zoals kleine kinderen proeven doen met de taal van hun ouders. ‘Pas op, kindje, die vlam is heet.’ ‘Heet?’ zegt het wicht en steekt zijn vinger in de vlam. Au. ‘Nou niet bij Mammie op schoot zitten, Mammie is te heet.’ ‘Heet?’ Een vingertje in Mammie's wang. Niet au. Zelfde groep aminozuren, niet altijd zelfde graad van activiteit. Een kerel buigt zich over het wicht. ‘Ik heet mijnheer Kerelmans.’ Voorzichtig vingertje. Heet? Hij helemaal niet heet, hij koud. Zelfde groep aminozuren in ander zinsverband, andere activiteit. Zo leren kinderen en biochemici langzaam aan. Pas als ze gaan leren schrijven, dat wil zeggen pas als de biochemici leren synthetisch actieve eiwitten te maken, kunnen ze door van allerlei te proberen, precies uitvinden hoe een reeks letters van betekenis verandert met zijn omgeving; zoals een kind dat zo maar een rij letters opschrijft en dan zijn moeders gezicht bestudeert als ze die probeert te lezen. En we moeten natuurlijk ook niet vergeten te proberen eens met Moeder Natuur mee te lezen als ze haar eigen boeken schrijft of herleest: het is altijd mogelijk dat we dan een diepere kijk en een warmere verhouding winnen. In ieder geval moeten we leren hele woorden intact uit hun tekstverband te lichten en onbeschadigd in zuivere toestand in andere liefst door ons zelf gemaakte teksten te passen om te zien wat ze daarmee doen. Met andere woorden: we moeten in ieder geval leren de al dan niet actieve proteïnen in levende toestand te isoleren, te zuiveren, en met behulp van hun eigen activiteit te bewijzen dat we werkelijk geslaagd zijn.

De analyse van eiwitten

De grofste maat van verschil tussen een eiwit en het andere is zijn gewicht. Dat hangt af van aantal en grootte van alle aminozuurresten

die het bevat. In principe is zo'n moleculair gewicht eenvoudig genoeg te bepalen. Je zet gewoon het eiwit in een vloeistof waarvan het soortelijk gewicht bekend is, en kijkt dan hoe goed het eiwit daarin zinkt. De aantrekkingskracht van de aarde kan zulke aparte moleculen niet recht en vlug genoeg tussen de vloeistofmoleculen door laten



Figuur 20.

zinken; we moeten dus de oplossing centrifugeren, en zelfs met een snelheid van ongeveer veertigduizend omwentelingen per minuut. Hele bloedcellen kan je met een twintigste van die snelheid neercentrifugeren en dat kan je met een klein machientje doen (figuur 20); de ultracentrifuge, voor moleculen, beslaat een halve huiskamer om een vingerhoedje vol vloeistof rond te draaien in een klein cirkeltje. Daarbij is ook nog een heel optisch systeem nodig om te laten zien waar de vloeistof het dichtst (zwaarst) is: daar, op die hoogte, waar de concentratie van het eiwit het grootst is. Is er maar een enkele band, dan is heel misschien het eiwit vrij zuiver; zijn er meer dichte banden ontstaan, dan weet je zeker dat er moleculen in de oplossing waren van meer dan een formaat.

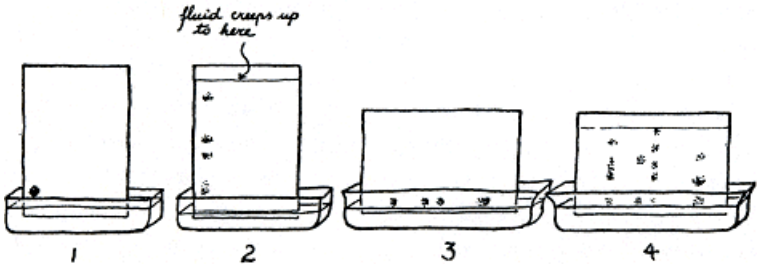
Soms wordt de grootte van een eiwit geraden naar de manier waarop zijn opgeloste moleculen het licht verstrooien, of naar het volume dat ze zo innemen, en soms naar het gebied dat eiwitmoleculen beslaan als een gewogen hoeveelheid ervan zich aan het oppervlak van

een zoutoplossing uitspreidt (zie verderop, onder ‘monomoleculaire lagen’). Maar alle resultaten hangen af van de onbekende gedaante der moleculen, en daarvan laten ze op hun best alleen dikte meten, of hoogte, of een gecompliceerde verhouding tussen de twee. Tegenwoordig kan je ook een soort plastic poeder kopen, dat in water geleiachtig wordt; elk korreltje daarvan heeft poriën die allemaal ongeveer even groot zijn, en je kan ze bestellen met poriën die bijvoorbeeld iets groter of iets kleiner zijn dan je eiwitmoleculen misschien wel zijn. De poriën in die poederdeeltjes zuigen dan precies die eiwitmoleculen uit een gemengde oplossing, die kleiner zijn dan de poriën zelf, en de grotere eiwitmoleculen blijven in oplossing.

Ook kan je proberen of je eiwit aan bepaalde oppervlakken geplakt (gea*d*sorbeerd) wil worden. (Binnenin iets opgenomen worden heet gea*b*sorbeerd worden.) Ik geloof, eerlijk gezegd, dat elke onopgeloste stof wel graag een of ander eiwit adsorbeert. De meeste oppervlakken zijn bedekt met een patroon van ontevreden atomen, dus met een teveel of tekort aan elektronen, en als daar een eiwitmolecuul in de buurt komt dat zacht genoeg is om zich met zijn eigen tegenovergestelde ladingen op zo'n elektrisch behangselpatroon aan te passen, kan het altijd wel een houding vinden om het oppervlak daar keurig in detail te neutraliseren. Is dat eenmaal gebeurd met een groot deel van het oppervlak, dan zijn er misschien nog kleine geladen plekken op vrij, waaraan stijvere eiwitmoleculen met een tegenovergesteld geladen puntje willen bungelen. Of als het oppervlak bestaat uit moleculen die zelfs elkaar maar zacht vasthouden en water helemaal niet, dus als het oppervlak hydrofoob is en geen trek heeft in elektrostatische of waterstofbanden, dan zullen de zachtste rondste eiwitmoleculen daar misschien graag tegen openbarsten en zich met hun vette harten door middel van hydrofobe banden tegen het vettige oppervlak aan smeren. Aan ieder soort oppervlak, in bloedplasma gestoken, kan je dus wel een opeenvolging van adsorpties, een parade van verplakkingen, verwachten.

Je kan mooi zien hoe eiwitten en andere moleculen soms gescheiden worden door een algemeen gebruikte methode, die chromatografie heet. In principe gaat dat zo: maak ergens op een of ander poreus voorwerp (dus een voorwerp met groot oppervlak) een plekje van het mengsel van stoffen die je wilt scheiden. Laat dan het voorwerp een grote hoeveelheid pure vloeistof opzuigen; laat de vloeistof lang-

zaam opkruipen tot voorbij de vlek van het mengsel. Je hebt zoiets vast wel eens per ongeluk gedaan, bijvoorbeeld inkt gemorst op een stuk goed en dan geprobeerd de vlek weg te krijgen door er midden op water te laten druppelen. Je kan dan zien hoe de inktkleur zich tot een ring uitspreidt, en als je zo gelukkig was om inkt te morsen die uit een mengsel van verschillende kleuren bestaat, kon je die ring zien uitgroeien tot een cirkelvormige regenboog. De verschillende kleurstoffen werden dan weliswaar meegesleurd door het zich verspreidende water, maar ieder werd daarbij gehinderd naar zijn aard door de invloed van ladingen in het goed en het water op de ladingen van de kleurstofmoleculen. Zo kruipt het front van iedere kleurstof met een eigen, typische vertraging achter het front van het voortstormende water aan. In echte chromatografie wordt vaak filtreerpapier gebruikt, en als grotere hoeveelheden eiwit gescheiden moeten worden, kan dat door een heel torentje van opgestapeld papier, dat dan later weer in stapeltjes kan worden verdeeld. Al te ingewikkelde mengsels, bijvoorbeeld de verzameling brokken die overblijft als een proteolytisch enzym een eiwit half heeft verteerd en er peptiden van heeft gemaakt,-die kunnen niet gemakkelijk door een enkele vloeistof uit elkaar worden gehaald. Er kunnen, laten we zeggen, drie peptiden in zijn die allemaal met dezelfde snelheid door water over het papier worden gesleurd, in tegenstelling tot andere peptiden in het mengsel. Hadden we daarentegen bijvoorbeeld alcohol gebruikt, dan was ieder van die drie peptiden met een andere snelheid voortgekropen, maar die zou dan weer even groot geweest zijn als van enige andere peptiden. Wat te doen? Figuur 21 laat je een echt aardige oplossing zien, die tweedimensionele papierchromatografie wordt genoemd. Verteerde eiwitten vormen daarmee zo'n ingewikkeld patroon (door het vlekje mengsel eerst te splitsen met één vloeistof,



Figuur 21.

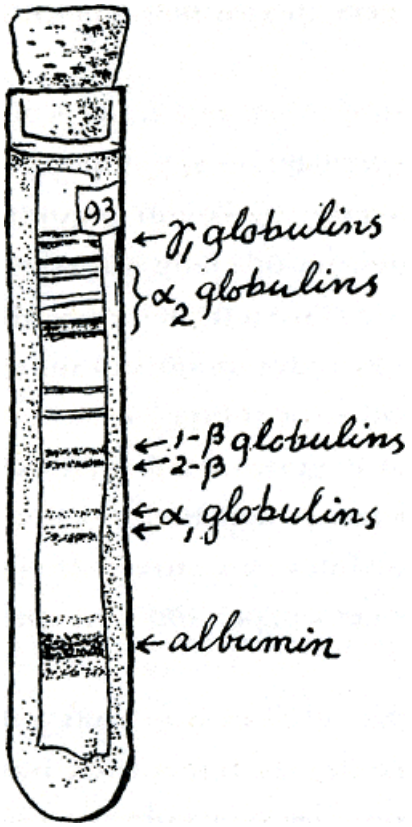
bijvoorbeeld water in de stappen 1 en 2, en dan alcohol in de stappen 3 en 4 daar loodrecht op), dat zo'n vel vol uiteindelijke vlekjes een ‘vingerafdruk’ wordt genoemd. Die wordt eigenlijk pas zichtbaar als je er een kleurstof voor peptiden over sproeit. Verderop in dit boek zal je zien dat zelfs de vingerafdrukken van twee eiwitten die in maar één van hun honderden aminozuurresten verschillen, ook verschillend zijn.

Als er genoeg proteïne gezuiverd moet worden om er allerlei werk mee toe te laten, wordt het vaak door een verticale buis, gevuld met poeder, gedaan. Het eiwitmengsel wordt bovenop de kolom gegoten, gevolgd door grote hoeveelheden oplosmiddel, dat dus langzaam door het poeder heen naar beneden druppelt en de eiwitten met verschillende snelheden meesleurt tot ze, de een na de ander, onderaan in het ene na het andere buisje druppelen. Dan moet je de inhoud van al die buisjes onderzoeken om zeker te weten waar je geliefde activiteit, en dus je geliefde eiwit, terechtgekomen is; want je kan met evenveel zekerheid op je eiwit wedden als op een paard in een wedren: ze zijn allemaal aan te veel onbekende invloeden onderworpen om voorspelbare snelheden te bezitten.

Een andere techniek: elektroforese, bestaat uit het scheiden van moleculen volgens hun verschillende elektrische ladingen, door hun mengsel aan een elektrisch veld bloot te stellen. De moleculen met de hoogste netto lading bewegen zich dan het snelst naar de elektrode met tegenovergestelde lading. Ook hier kan je weer de moleculen op of door een laag van iets heen laten trekken; een plak glazig stijfsel, of gelatine-achtig plastic, is populair. Of je kan elektroforese doen door een plastic strootje gevuld met zo'n gelei (figuur 22). Maar het eenvoudigst is alweer papier: filtreerpapier, nat en zoutig gemaakt om de elektrische stroom te geleiden. Een elektrode rechts, en een links, moeten het papier aanraken, en je te onderzoeken mengsel moet daar tussen in worden geschilderd als een streepje of vlekje: - | +. Als alles goed gaat wordt dat streepje dan na een paar uur meer en meer gesplitst in een rij kopieën van zichzelf, theoretisch één kopie per soort eiwit:- ||||| +, -zou je tenminste hopen.

Maar met plasma gaat nooit alles goed. Er zijn zoveel eiwitten in dat het beeld, gesplitst in de duizenden overeenkomstige strepen, wel belachelijk scherp zou moeten zijn om te kunnen zien dat je niet met een egaal uitgesmeerde band te doen hebt. Gelukkig dus, en eerlijk

gezegd tot mijn voortdurende verbazing, schijnen de netto ladingen van onze plasma-eiwitten in groepen voor te komen, zodat het elektroforese-patroon van plasma een rij meer of minder dikke banden vertoont, zelfs als het met papier wordt gemaakt en dan nogal vaag is. Op die manier kan zelfs een gewoon hospitaal-lab je serum-eiwitten



Figuur 22. Reageerbuisje waarin plastic geleistaafje met elektroforese-patroon wordt bewaard. Serum was aan een uiteinde van het staafje aangebracht in een speciaal toestel; een elektrisch veld duwde de verschillende eiwitsoorten met verschillende snelheid door de gelei. Na kleuring zag het er werkelijk zo uit als je hier ziet. Merk svp. dat in dit goedje de eiwitten niet in alfabetische volgorde bewogen.

scheiden in albuminen (eiwitten die in zuiver water kunnen oplossen) en globulinen (die zout in het water nodig hebben om op te lossen), en de globulinen weer in alfa, bèta, en gamma; en de alfa weer in alfa-een en alfa-twee, de bèta in bèta-een en bèta-twee. Maar toch kan je met zo'n enkele waarde als de totale netto elektrische lading die deze afsplitsing mogelijk maakt, niets meer opmaken of uitleggen over een eiwit dan met je lichaamstemperatuur of huidkleur over jezelf. De werkelijk intieme verschillen moeten gevonden worden in de manier waarop zo'n waarde over het lichaam is verdeeld. Trouwens,

van verdeling gesproken, om te zien waar de eiwitten op het papier terecht zijn gekomen moet je ze eerst nog zichtbaar maken met een kleurstof, waarvan ze doodgaan. Als je ze levend wil oogsten, moet je dus bijvoorbeeld het papier overlangs doorknippen, dan de ene helft kleuren, en dan de ongekleurde helft aan de hand van de gekleurde, in de vermoedelijk juiste zones dwars doorknippen en uit het gewenste stuk het bedoelde eiwit wassen en opvangen.

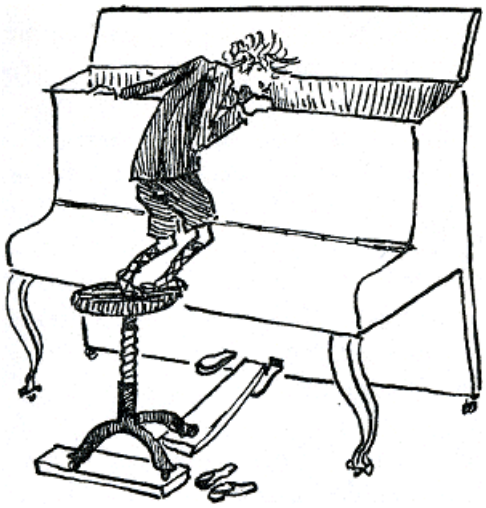
Er zijn veel manieren van zuivering die ouder, grover en saaier zijn, maar ook nog wel nuttig. Methodes vooral die berusten op temperatuur, zuurgraad, of ionenconcentratie waarbij bepaalde eiwitten gedenatureerd (uiteengewonden en onoplosbaar gemaakt) worden. Een verzadigde oplossing van ammoniumsulfaat wordt vaak gebruikt. Je giet een afgemeten hoeveelheid daarvan langzaam en al roerend bij een afgemeten hoeveelheid plasma. Allerlei eiwitten beginnen neer te slaan. Stel dat je ophoudt met bijgieten als de verhouding sulfaat: plasma 1:3 is. Het neerslag is dan van de proteïnen die ‘onoplosbaar in 25% verzadigd ammoniumsulfaat’ zijn. Je kan ze centrifugeren, de vloeistof afgieten en vervangen door een gezondere zoutoplossing, waarin de neerslachtige eiwitten weer oplossen. Daar is dan nog heel wat onbedoeld sulfaat in over, en dat moet je verliezen door dialyse. Dat gaat ook al eenvoudig: doe de zoutige massa in een zakje van cellofaan (worstvel is daarvoor populair) en hang dat stevig dichtgeknoopt in een roerig bad van de lage, gewenste zoutconcentratie. De kleine ammonium- en sulfaationen wandelen dan makkelijk door de cellofaanwand heen naar buiten, en ook heel wat watermoleculen naar binnen, maar de eiwitmoleculen, die daarvoor veel te groot zijn, blijven gevangen zitten.

Om eiwitten uit het plasma te zuiveren volgt een echt biochemisch lab bijna alle stappen die ik hierboven beschreef, en soms elke stap enige malen. De instructies voor volgelingen die dan worden gepubliceerd, zijn meestal angstaanjagend: ‘sla neer met half-verzadigd ammoniumsulfaat, los op in buffer, sla weer neer en los weer op, dialyseer tegen 0,9% NaCl, adsorbeer op bariumsulfaat, was poeder acht maal, los geadsobeerd eiwit op in 7% NaCl, dialyseer, doe chromatografie op DEAE, verzamel fractie in derde proteïnepiek waar activiteit moet zijn, doe daarmee elektroforese in stijfselblok; snij daaruit de tweede band van rechts.’ En natuurlijk een berg details die ik weglaat. Het afgrijselijk einde is dan nog zoiets als: ‘moet zich in ultracen-

trifuge als een enkel bestanddeel gedragen; moleculair gewicht moet ongeveer 42,000 zijn, met N eindstandig aminozuur glycine, C eindstandig aminozuur alanine.' Dat eiwit is daarmee nog maar net zo goed omschreven als een zin waarvan eerste en laatste woord en totale lengte gegeven worden. Als het eiwit een enzym is, dan kan zijn functie tenminste een deel van zijn definitie zijn, samen met de opeenvolgende stappen in zijn zuivering: 'Pingpongase, een eiwit dat pingpongballen oplost in water van een neutrale zuurgraad, en dat wordt neergeslagen door halfverzadigd etcetera, geadsorbeerd door etcetera, en waarvan de eindstandige aminozuren etcetera zijn.' Je kan ook nog je eiwit in een dure machine stoppen die automatisch registreert hoeveel van elk aminozuur erin te vinden is. Dan is de zin dus omschreven door het aantal aaas en ooos erin, nog een vrij zinloze chemie.

Als het om een min of meer herkennen gaat, dan is er ook nog een profiel van het eiwit te vinden dat het bijna zo scherp en persoonlijk werpen kan als jij je eigen schaduw. Dat heet: absorptiespectrum. Een eiwitoplossing heeft een nauwelijks zichtbare maar individuele kleur: is verschillend doorlaatbaar voor licht van verschillende golflengten. Dat kan gemeten worden; een goede spectrofotometer (die ongeveer zoveel kost als vijf nieuwe auto's) schrijft zelfs het verschil op tussen hoeveelheid licht die je eiwitoplossing doorlaat vergeleken met hoeveelheid die zuiver oplosmiddel doorlaat, in een grafiek afgezet tegen alle golflengtes waarvoor de bepalingen gelden. Zo maakt het ding een grafiek; een twee maal zo duur toestel kan dat ook nog extra snel, en kan je laten zien of er iets in de eiwitmoleculen aan het veranderen is: de grafiek verandert op bepaalde plaatsen van vorm. Waarom? Waarom is de hoeveelheid licht van, laten we zeggen, golflengte a, of laten we liever zeggen frequentie a, voor een bepaalde typische hoeveelheid geabsorbeerd door dat eiwit? Omdat alle atomen in alle moleculen een beetje bibberen en slingeren. Misschien weet je nog dat ik je vroeg, watermoleculen te zien als V-vormige magneten. Nu moet je je daarbij ook nog voorstellen dat zo'n magneet veerkrachtig is, want de twee waterstofatomen daarin bibberen naar en van elkaar zowel als naar en van het zuurstofatoom. Stel je nu een eiwitmolecule voor: daarin alle atomen door iets als springveren of desnoods pianosnaren met elkaar verbonden en aangestoten door nogal veerkrachtige andere moleculen, en daardoor het hele gevaarte,

in zijn geheel rondwiegend of langzaam tollend als een mobile waaraan alle onderdelen op verschillende toonhoogten hangen te zoemen en te brommen, achach wat een oorverdovend en raar beeld heb ik daar nou voor mijn snaarinstrument in de ruimte hangen. Bovendien hoor ik daarmee uit te leggen hoe het ding trillingen absorbeert, in



Figuur 23.

plaats van uitzendt. Nou dan: als klein jongetje was ik gek op onze piano maar werd lam van verveling als ik er gewoon op moest studeren. Een van de weinige dingen die ik er uitmuntend mee kon doen was: met één voet op de pedaal staand, en zo de demping van alle snaren opheffend, het deksel bovenop openmaken, mijn hoofd diep in de gapende holte steken, er een flinke schreeuw in geven en dan luisteren. Helemaal door het eeuwige duister van muf metaal daarbinnen heen, hoorde ik dan de echo van mijn kleurloze gil aan scherven breken in een schitterend spectrum van zuivere noten, doordat iedere snaar die zijn eigen frequentie in mijn stem herkend had, meetrilde, in resonantie. De energie die de piano nodig had om zo mee te trillen kon natuurlijk maar van één bron afkomstig zijn: mijn eigen stem. De piano moest die energie geabsorbeerd hebben. Hoewel een molecuul niet in alle onderdelen verwarrend veel op een piano lijkt, kan je toch wel zeggen dat het uit een mengsel van trillingen (wit of ander gemengd licht) die frequenties (kleuren) absorbeert waarmee zijn

‘snaren’ (atomen en atoomgroepen) kunnen resoneren. Het molecuul haalt dus die frequenties uit het invallende licht en laat de rest door, en de spectrofotometer meet dat. Geen wonder dat er een ingewikkelde grafiek uitkomt, echt zo typisch als de scherpe schaduw, door een vreemdeling geworpen; herkenbaar genoeg om een naam te geven zonder te begrijpen.

Meer indringend en ook leuker is het volgende. Enzymen kunnen vergiftigd worden door andere moleculen. Als zo'n vergiftig soort molecuul maar klein is, kan het toch een heel enzymmolecuul verlammen door zich precies op of vlak naast de meest actieve essentiële plek van het enzym vast te klampen. Daarom is het belangrijk uit te vinden waar ergens op het vergiftigde proteïnemolecuul het vergift zit: dan weet je ook waar de activiteit heeft gezeten. Maak dus zo'n vergif, maar bouw het gedeeltelijk uit radioactieve atomen; vergiftig er dan je enzym mee; breek het stuiptrekkend enzym af tot peptiden en scheid die van elkaar, bijvoorbeeld door papierchromatografie. Laat het papier drogen en pers deze ‘vingerafdruk’ tegen een onontwikkelde onbelichte film (een groot vel zoals voor röntgenfoto's gebruikt wordt); bewaar het geheel enige dagen in het donker; ontwikkel. De enkele plek die zwart is geworden komt dan overeen met een enkel, namelijk radioactief, peptide op het papier. In dat peptide moet de essentiële activiteit van het eiwit geweest zijn. Maar je moet vooral niet schrikken als je twee of drie zwarte plekken vindt, en na een jaar werken ontdekt dat ze alle drie dezelfde serie aminozuren zijn en dus identiek. Dat zou dan komen doordat het peptide, toen het nog in het eiwitmolecuul woonde, daardoor gedwongen was tot een bepaalde houding; maar toen het eenmaal was afgehakt kreeg het meer vrijheid om de vormen aan te nemen waar het altijd van had gedroomd, en de twee of drie soorten krul die het dan verkiest zullen naar hun aard op de krachten van je chromatografie-proces reageren.

Dan bestaat er tenslotte nog een bijzonder elegante, moeilijke maar bevredigende methode, waarin de dichtheid van het proteïne-molecuul door het verstrooien van er opvallende röngtenstralen wordt afgetast. Het omwerken van de duizenden kleine en grote stippels in stapels van fotografische platen is zo ingewikkeld dat ik beslist van plan ben het nergens te beschrijven of zelfs maar te begrijpen, maar uitmuntende artikelen in de Scientific American geven een schijn van duidelijkheid waaraan niemand zich behoort te onttrekken.

Kortom: toen de methode op zuivere hemoglobine werd toegepast, en werkelijk de hele gedaante van het molecuul in drie dimensies voor de dag kwam, bleek het waarachtig net zoals verwacht was, gedeeltelijk op een springveer te lijken, geknakt waar precies de juiste aminozuren een knak moesten veroorzaken, en het geheel zo gekronkeld dat de meest hydrofobe aminozuren zo veel mogelijk binnen in het kluwen woonden, zover mogelijk van het omringend water af. Ook heeft het molecuul een nogal apart stuk dat niet eens op een eiwit lijkt en dat een bijzondere (ademhaling)functie heeft. Uit de röntgenpatroonconstructie bleek dit deel als een dikke rode schijf scheef uit het vette hart van de hemoglobine naar buiten te steken. Waarom nou juist zo? En het molecuul verandert een beetje van vorm als het zuurstof opneemt of afgeeft, ergens bij die rode schijf. Waarom beweegt het dan zo alsof het hijgt? Helpt dat? En dan nog wat: je kan allerlei hydrofiele aminozuren in het hemoglobinelichaam vervangen door andere hydrofiele aminozuren, en allerlei hydrofobe door andere hydrofobe, en nog kan het molecuul werken. Maar vervang vooral geen hydrofiel aminozuur door een hydrofoob: dan moet de hele vorm veranderen. Een patiënt die zo'n verandering geërfd heeft, is ziek, zijn hemoglobine gedraagt zich soms allergekst. Het lijkt dus wel of de vorm van dit eiwit zijn functie bepaalt, en niet speciaal elke aminozuurschakel. Alsof een dingetje van dezelfde grootte, uit ander materiaal gemaakt maar in dezelfde gedaante, net zo goed zou kunnen werken. Als je er op de goede plek maar dat rode schijfje in sterkt. Als je het modelletje, uit een of andere polymeer, nauwkeurig gebouwd had, zou dat schijfje er trouwens vanzelf goed in moeten glippen, en zip, daar heb je je kunstmatig hemoglobinemolecuul, ademend en wel. Er bestaat werkelijk zoiets in de natuur: myoglobine, een eiwit dat de vorm van hemoglobine heeft maar dat uit helemaal andere aminozuren is opgebouwd, en toch ‘ademt’.

Soms heb je het gevoel dat iets met iets anders samenhangt zonder een idee te hebben waarom, en de behoefte om ze toch maar naast elkaar te zetten. Toen ik schreef over die hemoglobine-vorm versus samenstelling, moest ik mij herinneren (en ik zet dat hier dus ook maar) dat onder ‘lagere’ diergroepen hier en daar enkele soorten voorkomen die geleerd hebben hemoglobine te maken; een in modder levende worm bijvoorbeeld. Misschien is de gedaante van hemoglobine zo natuurlijk dat hij makkelijk zo maar ontstaat; misschien

worden de miljoenen toevallig door mutaties geknede kronkels en krakelingen door gewone natuurkundewetten gezeefd en dan bevroren in de harde clichés van de erfelijkheid; en misschien is het beest waarin door een kleine vergissing plotseling zo'n regen van rode moleculen te voorschijn bloost, zo verrijkt door zijn nieuwe zuurstof opzuigende kracht, dat het kan blijven leven zelfs als het wegkruipt in verstikkende modder, veilig verborgen voor de kaken van zijn vijanden en het gelach van zijn vrienden. Zo gaat het.

We kunnen tegenwoordig net zowat beginnen ons af te vragen hoe betekenis en geschiedenis van het hemoglobine-molecule vervlochten zijn met zijn vorm, omdat we nu pas weten hoe die vorm ongeveer is; van bijna alle andere eiwitstructuren in ons lichaam weten we nog zo weinig, dat we onmogelijk kunnen zeggen wanneer of waar de gedaante een functie heeft, en waar de volgorde van aminozuren, de spelling van de letters over de huid van die gedaante, de ware betekenis is. We kunnen niet eens raden hoeveel soorten moleculen er in ons ronddrijven zonder enige betekenis. Hoe staat het bijvoorbeeld met die Hageman-factor? Dat eiwit dat zo nodig is voor het stollen van bloed in een glazen buisje? Er moeten heel wat kerngezonde mensen rondspringen die dit fundamentele enzym missen en er nooit iets van zullen merken. Is dat hele molecuul dan voor degenen die het wel hebben alleen maar een nutteloos souvenir? Even nutteloos als de ontdekking ervan, die immers berustte op een nutteloos, kunstmatig effect van glas? We kunnen zonder glas even goed leven als zonder Hageman-factor. Hoe is het trouwens met zoveel tierelantijntjes van zoveel enzymen: zijn die heus allemaal nodig als het werkzame plekje van een enzym maar zo klein is? Is hemoglobine misschien uitzonderlijk gevoelig voor vormverwringing, en is het mogelijk dat tweederde van ons lichaam uit nutteloze submoleculaire versieringen bestaat, een berg oude kant die we meesleuren als herinnering aan de vergane miljoenen jaren? Hoe meer we over eiwitten te weten komen, des te duidelijker zien we hoe ze ons telkens weer bedriegen. Het volgende hoofdstuk beschrijft dan ook hoe normale eiwitten met ons spelen in het laboratorium, en hoe sommige abnormale eiwitten spelen met de levende lichamen waarin ze wonen.

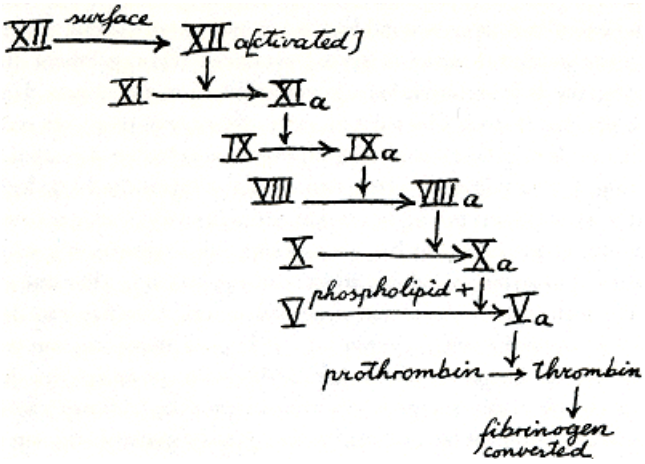
III Hoe proteïnen spelen met ons

Dr. Ratnoff, de ontdekker van de Hageman-factor, isoleerde het goedje uit de 1270 cc plasma die hij oorspronkelijk verzameld had. Hij had het ene niet-actieve bestanddeel na het andere verwijderd, tot er maar twee milligram actief materiaal overbleef. Teruggebracht in oplossing, bleek de activiteit hiervan vergelijkbaar met niet meer dan 165 cc plasma. Daaruit blijkt dat er maar 165:1270 of ongeveer een achtste van de originele factoractiviteit over was gebleven door al die zuivering. Je kan nog meer berekenen. Je weegt bijvoorbeeld 50 kg; omdat je 45 cc plasma per kg bevat, kan je dus (45:165) ×50×2=zowat 25 mg Hageman-factor bevatten, hoogstens. Ongeveer 7% van je plasma is ciwitten, ofwel een totaal van 175 000 mg. Alles wat je aan Hageman-factor hebt is dan maar één zevenduizendste van de totale hoeveelheid eiwit in je plasma. Er is geen reden om aan te nemen dat de Hageman-factor het zeldzaamste proteïne van je lichaam is, ook al zijn sommige eiwitten verantwoordelijk voor een kolossaal deel; je bevat bijvoorbeeld 7000 mg fibrinogeen. Van duizenden andere ciwitten kan je ook best minder dan 25 mg hebben in je plasma en die kunnen dan nog voor ieder van ons een beetje verschillen ook. Ik kan mijzelf zien dwalen binnen mijzelf, een ondoordringbaar oerwoud van grillige vormen, en daarbinnen ik een blinde jager op ergens een zingende, of erger, een zwijgende vogel. Als hij zingt, en ik schiet, en hij krijst, of zwijgt, heb ik hem dan geraakt? Er valt nooit iets hoorbaar. En als ik een vreselijk gekras in een kooi weet te proppen, hoe kom ik er dan achter of ik niet eigenlijk per ongeluk een spuugratje heb gevangen dat mijn doodgeschoten vogel allang had opgegeten?

Complicaties in het protrombinecomplex

Heel wat mensen denken dat protrombine ons in een soort ootje neemt, en hier en daar verschillende maskers draagt die andere mensen factoren noemen. De factoren mensen daarentegen geloven dat de bloedstolling een serie, een cascade van reacties is, waarin elke stap neerkomt op de activering van een volgende factor. De cascade begint

als factor XII (Hageman-factor) door een oppervlak wordt geactiveerd zeggen zij; dan wordt hij een actief enzym, waarvan het substraat de nog onactieve factor XI is. Wat doet dan het enzym XII met dit substraat? Het maakt er een actief enzym van: actieve factor XI. Dan maakt XI factor IX actief, en dan maakt dat VIII actief, en dat X



Figuur 24.

en dat V, en dat zet protrombine dan om in trombine, zeggen ze. Zie figuur 24. Zij die geloven in een maskerade (met dr. Walter H. Seegers als hun leider), verdenken protrombine ervan dat het de factoren IX en X zelf bevat. Alle drie: IX, X en protrombine 'zelf', worden in je lever gevormd. (Ook nog een vierde, factor VII, maar die heeft smurrie buiten je bloed nodig om in de stolling te werken, en al is ook hij misschien een deel van protrombine, vergeet hem toch maar voor het gemak.) Als je toevallig iemand bent die tabletjes moet innemen om trombose te voorkomen en je bloed moet daarom elke week worden onderzocht, dan ben je waarschijnlijk bezig een medicijn te nemen die de vorming van die vier factoren in je lever vertraagt. De andere stollingsfactoren worden daardoor niet beïnvloed; maar deze vier, die we het protrombinecomplex zullen noemen, doen allerlei dingen samen. Ze kunnen bijvoorbeeld alle vier geadsorbeerd worden op allerlei anorganische poeders, zoals aluminiumhydroxyde, calciumfosfaat, en bariumsulfaat. Wat hebben al deze poeders eigenlijk met elkaar gemeen?

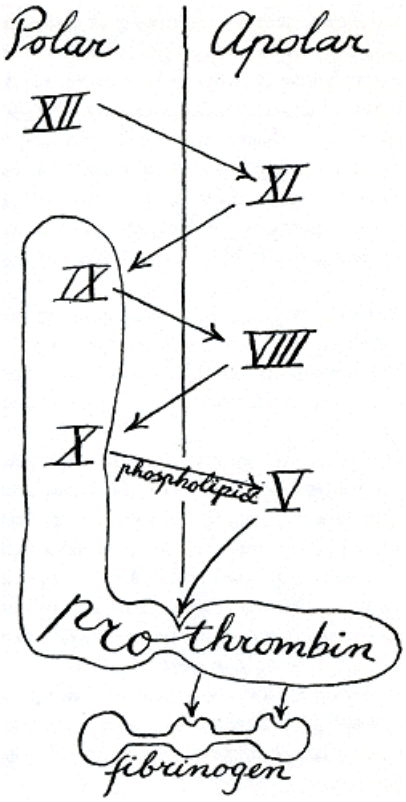
Een onnozele vraag; ik had een onnozele stemming nodig om daarop, op een onnozele middag in het Mount Sinai-lab zittend, een onnozel antwoord te bedenken: elk van die poeders, in water gesmeten, wordt nat en zinkt. Nat! dat was wat, dacht ik opeens, daardoor meteen aan het denken gebracht: ze worden nat, ze zijn allemaal benatbaar, het protrombinecomplex wordt geadsobeerd op hydrofiele oppervlakken. Waardoor worden dus misschien wel de andere factoren geadsorbeerd?? Ik herinner me nog precies wat ik dacht en deed: waar vind ik een hydrofoob poeder? Moet erg onoplosbaar zijn. Bariumstearaat natuurlijk, waar oppervlaktemensen altijd laagjes op water van maken, dat wist ik toevallig. En dr. Sobotka, een echte oppervlakte- en stearaat-chemicus, die werkte op de tweede verdieping! Zover gekomen sprong mijn hele lichaam duidelijk op en was al op weg, deur uit, trap af, naar 's mans altijd geamuseerde assistente, ja hoor, ergens in die gangkast moest wel wat staan, in geen jaren gebruikt. En daar stond het. Ik het aan mijn benige, witbejaste borst klemmen en terug naar boven flapperen. Daar, in mijn lab, stortte ik onmiddellijk ongeveer tweehonderd milligram van het poeder in twee cc normaal plasma-van-de-dag. Zoals ik wel had kunnen verwachten, bleef het donzige witte poeder drijven. Heel wat ervan schoot zelfs langs de natte glaswanden van het buisje naar boven alsof het als de dood was nat te worden. Gelukkig, toen ik nog jong was, ongeveer 42 pagina's geleden, had ik al gemerkt dat proteïnen (of tenminste iets in het plasma) door adsorptie een hydrofoob oppervlak hydrofiel maken. Ik nam dus een dikke glazen staaf en porde het goedje omlaag. Eerst ging dat kwaad in klontertjes zitten, maar toen ik die voorzichtig, onder het plasma, tegen de wand van de buis fijnwreef, scheen het poeder opeens de strijd op te geven en liet zich erg lief in suspensie brengen. Zo mocht het ongeveer twintig minuten staan. Toen stak ik het buisje melkerigheid in de centrifuge. Terwijl de machine suizend brulde werd het buiten donker. De technicians, en toen de secretaresses, en toen de doktoren, gingen naar huis. Ik verzamelde het heldere gedeelte van het behandelde plasma en begon er proeven op te doen. Eerst kijken hoe het met het protrombine stond: het corrigeerde de stolling van plasma dat met bariumsulfaat was behandeld; het protrombinecomplex was door het bariumstearaat dus niet weggenomen. Toen nam ik een beetje oud plasma uit de diepvries, plasma dat oorspronkelijk normaal was geweest maar dat

enige weken op een tafel had zitten rotten, eerlijk gezegd. Dat is namelijk een manier om factor v te vermoorden; die is zelfs zo ontdekt en heette dan ook vroeger Labile Factor. Dat oude plasma had natuurlijk ook een lange stollingstijd; en als mijn met bariumstearaat behandeld plasma geen factor V meer mocht hebben, dan mocht het dat oude plasma dus niet corrigeren. Gelukkig was dit allemaal geen traag werk: alle stollingstijden moesten gemeten worden met weefselextract (tromboplastine) erbij, en de normale tijden zijn dan twaalf tot twintig seconden voor dergelijke experimenten. Zie me dus daar zitten, achter een waterbad, met stopwatch en pipetten, een tiende cc dit plasma, een tiende cc dat plasma, een tiende cc tromboplastine, meng, een tiende cc calciumchloride en stopwatch aan, meng, kantel buisje een beetje, kijk, kantel, kijk, kantel, nog niets, al twintig seconden, kantel, kijk, nog niets, dertig seconden, nog niets; pas na vijftig seconden stolde het mengsel. Een brede grijns onderbrak mijn eerst zo ascetisch vogelkoppie overdwars. Het was waar! Ik had goed geraden! Bariumstearaat, een hydrofoob poeder, had factor V uit het plasma verwijderd. Veel later bleek mij dat factor XI, en een groot deel van factor VIII en fibrinogeen, ook waren verdwenen. Nog later kon ik hetzelfde met andere hydrofobe poeders doen, en merkte bovendien dat ze liever trombine adsorbeerden dan protrombine. Nou weet je nog wel hoe het normaal in elkaar gerolde eiwitmolecule zijn hydrofobe aminozuren binnenin moet houden als het in water zweeft, en je kan je dus voorstellen hoe, tegen een oppervlak zoals bariumstearaat, het molecuul zich openrolt en met zijn vettige hart aan het vette poederoppervlak vastplakt. Als we nu het soort moleculen dat zich het makkelijkst zo opent en dus het liefst aan hydrofobe oppervlakken wil zitten omdat het zelf makkelijk hydrofoob kan doen, ‘apolair’ noemen, dan kunnen we de cascade van figuur 24 als een zigzag tekenen (figuur 25).

Op die manier kan je meteen alle factoren van het protrombinecomplex, die dus het ‘polairst’ moeten zijn (liever aan benatbare dan aan onbenatbare oppervlakken zittend), met elkaar verbinden tot een echt eiwitachtig kluwentje, waarvan het meest hydrofobe centrum de trombine is. Want als protrombine in trombine wordt veranderd, wordt het kleiner. Eerlijk gezegd is met zo'n diagram niets te bewijzen; ik hoop alleen maar dat het de cascade en maskerade met elkaar kan verenigen, want daar heb ik allebei vrienden in. Tot nu

toe vechten die namelijk nog met elkaar op elke stollingsbijeenkomst, en altijd met dezelfde gedachten:

C(ascade): ‘Kom maar eens bij ons kijken, dan zullen we je patiënten laten zien die elk maar één enkele factor missen, VII, of IX, of X, of protrombine, en verder niets; hoe verklaar je dat dan?’



Figuur 25.

M(askerade): ‘Zoals ik dat al jaren doe: die patiënten hebben alleen maar ieder een andere abnormale vorm van protrombine, ieder met zijn eigen onvermogen om je zogenaamde actieve factor af te splitsen.’

C: ‘Maar we kunnen elk van die patiënten met een ander, gezuiverd eiwit corrigeren!’

M: ‘Dat denk je maar. Al die gezuiverde eiwitten van jou komen van één plasmafractie en de enige actieve stof daarin was protrombine; ik kan al jouw patiënten corrigeren met dat ene bestanddeel en met de stoffen die daaruit in normaal plasma of serum ontstaan.’

C: ‘En wat doe je dan met onze patiënt die helemaal geen protrombine heeft en wel een normale hoeveelheid VII, IX en X? Die man kan blijkbaar onze cascade op normale manier laten stromen tot hij aan de stap komt waar het protrombine had moeten zijn; daar houdt hij op.’

M: ‘Die patiënt heeft een vorm van protrombine die normaal is behalve in het gedeelte dat in trombine moet worden omgezet. En omdat jullie, zowel als wij, alleen protrombine kunnen meten in de vorm van het trombine dat eruit gemaakt kan worden, nemen jullie uit je metingen aan dat er geen protrombine in het bloed van die patiënt was.’

C: ‘Maar je baseert deze verklaring, en al je andere, op het geloof dat jouw protrombine zuiver is. En uit het beetje protrombine dat we een keer van je gekregen hebben, konden wij, zoals je weet, stoffen afsplitsen die de specifieke werking hebben van factoren VII, IX en X.’

M: ‘Dat verbaast ons niets. Natuurlijk kunnen jullie die afsplitsen. Je springt zo ruw om met de protrombine die je van mij cadeau hebt gekregen, dat je het gedurende je hardhandige chromatografie aan stukken wringt, precies op de plekken waar het onder normale omstandigheden gedurende de stolling in stukken breekt; het zijn de stukken die de activiteit van VII enzovoort hebben. Waar zijn die factoren van jou voordat de stolling begint? Dan bestaan ze nog niet en geen van jullie kan me vertellen dat die dan wel bestaan.’

C: ‘Natuurlijk zijn ze er voor de stolling ook, maar als voorlopers, in nog onwerkzame vorm. Net als jouw zogenaamd zuivere protrombine een soort voorloper is; daar berust immers de hele cascade op, dat een factor de volgende activeert.’

M: ‘Ah, daar ben je eindelijk doorgedrongen tot de kern van je eigen waanzin. Wat voor soort redenering is dat: omdat je iets niet vinden kan, neem je aan dat het in een andere vorm bestaat? Mijn zogenaamd zuivere protrombine daarentegen, waarvan ik de eindstandige aminozuren herhaaldelijk bepaald en gepubliceerd heb, deze

groep aan dit einde, die aan dat einde-en welke andere stollingsfactor behalve fibrinogeen is tot dusverre ooit zuiver genoeg geproduceerd om dat te bepalen?-krijgt na jouw zogenaamde zuivering andere eindstandige aminozuren. Met andere woorden, je hebt mijn moleculen stuk gemaakt.'

C: 'Is het niet minstens even waanzinnig om vier verschillende soorten abnormaal protrombine uit te vinden, als om aan te nemen dat onze patiënten een van de vier eiwitten missen?'

M: 'Helemaal niet. Kijk maar eens naar al die verschillende abnormale hemoglobinen: allemaal met afwijkingen op verschillende plekken in een enkel molecuul, en daardoor met verschillende symptomen. Wat wel waanzin is, is die cascade van jou. Waar in de natuur vind je zo iets?'

C: 'Overal. Kijk maar eens naar de serie enzymen die in de ademhaling werken, en een soort waterstofatoom doorgeven van het ene enzym naar het volgende.'

M: 'Ja, maar dat zijn en blijven enzymen. In jouw idiote overstroming van factoren heb je een enzym dat van een onschuldig substraat een enzym maakt, en dan maakt dat enzym van zijn eigen substraat een enzym, en ik weet wel waarom je dat zo wil hebben: om de amplificatie, de geweldige versnelling, van het proces van de stolling te verklaren; niet waar?'

C: 'Precies, onder andere.'

M: 'Nou, die kan je net zo goed verklaren met wat we "positive feedback" noemen: het trombine dat gevormd wordt kan zelf uit protrombine meer trombine maken, dus het proces gaat vanzelf sneller en sneller; daarvoor hoef je toch niet een volkomen unieke cascade aan te nemen ?'

C: 'Stolling is nu eenmaal volkomen uniek.'

Als al die knappe biochemici al zo worstelen met elkaar om te bewijzen dat hun eigen produkt het zuiverst en tegelijk het ongebrokenst is, wat blijft er voor ons dommeren dan te verdedigen behalve verdraagzaamheid? Want totdat iemand, of iets, in staat zal zijn zuivere protïnen te maken en tegelijk te bewijzen dat die precies zo zijn als die in ons levende lichaam, zullen de eiwitten met ons in het lab even hard terugspelen als wij met hen.

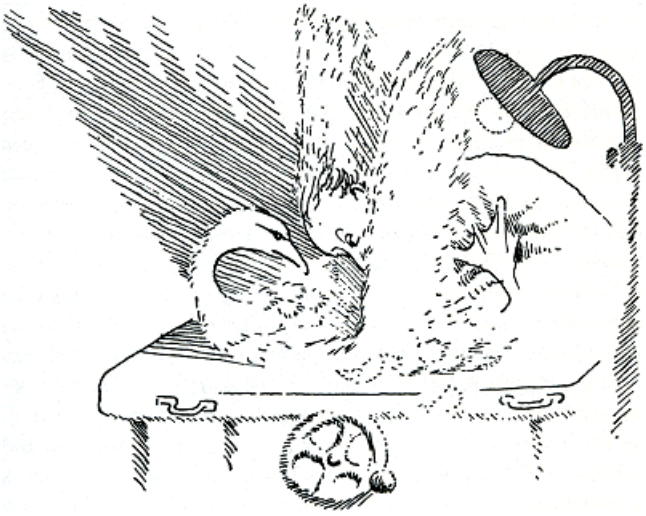
Hier is nog een voorbeeld. Veel menselijke organismen, ik ook, hebben geprobeerd het stollingssysteem van andere dieren te begrij-

pen. Hoe zou jij daaraan beginnen? Als ik je eens een hoop buisjes met gecitreerd, en gestold, en op andere manieren verzameld bloed gaf van een soort eend, bijvoorbeeld een Peking duck, en ik vroeg je dan of er de Hageman-factor, en de factoren V en VIII in zaten? En als ik je dan ook nog een behoorlijke hoeveelheid menselijk plasma gaf, van normalen en van mensen zonder Hageman-factor of V of VIII enzovoort; wat zou je dan doen? Hier heb je weer, gratis vrijgehouden, een paar regels wit om in na te denken.

Ik hoop dat je een elegante dubbele serie proeven hebt opgezet: een rij buisjes elk met wat menselijk plasma waaraan een factor ontbreekt; nog een rij, precies zo; beetje zoutoplossing, als controle, bij elk buisje van een rij; beetje eendeplasma bij elk buisje van de tweede rij; calciumchloride bij elk buisje en dan maar stollingstijden bepalen. In dat geval heb je werkelijk ontdekt dat de stollingstijd van de patiënt met gebrek aan de ene factor beter door eendeplasma wordt gecorrigeerd dan die van een patiënt met gebrek aan een andere factor. Velen van ons hebben echt dergelijke proeven gedaan. Bijvoorbeeld met plasma van meneer Hageman; en je raait nooit wat Peking duck-plasma daarmee deed: het maakte de stollingstijd van het gebrekkige mensenplasma langer! Net zo gek was het, dat de stolling van normaal mensenplasma in een glazen buisje niet door dit eendeplasma werd vertraagd, maar de stolling van ‘intact’ (ongeactiveerd) normaal mensenplasma in een plastic buisje wel. Ik las dat allemaal toen ik in Mount Sinai Hospital werkte, waar van alles kon, en ik kon dus dadelijk een paar eenden.

Nooit had ik gedacht dat de snoezen zo groot, zo wit en zo ernstig zouden zijn. Wel had ik gehoord dat de beste en plezierigste plek om bloed van een vogel te nemen, een okselvene was. Een flinke man, het beest en ik worstelden totdat het woeste hete kussen onder lag, op zijn rug op de operatietafel. Dan kromde het altijd zijn nek, het eigenaardig doch levend hoofd daarmee zo dicht mogelijk bij het mijne brengend en mij diep in of tussen de ogen blikkend. Ik glimlachte dan als het ware vertrouwelijk. De eend fronste. Met een watje alcohol stortte ik mij dan haastig in de verwarrend intieme hitte van zijn okseldons; maar als ik daar dan het juiste plekje had natgemaakt kwam onder de samengeplakte ijle vacht opeens de roze huid te voor-

schijn met een prachtig bloedvat eronder; en dan kon ik er een keurige hoeveelheid bloed uitnemen, terwijl de eend mij zachtjes met zijn gele pantoffels maat veertig tegen mijn borst trappelde. Daarna liep ik snel weg, maar zag omkijkend mijn helper nog rondwankelen, bevleugeld en beveerd, en tegen de witte muren de schaduw van een vreselijk levend vliegtuig werpend.



Figuur 26.

Het plasma van de pekingeenden bleek de stollingstijden te verkorten van mensenplasma waaraan factor V of VIII ontbrak, en de stollingstijden te verlengen als er factor VII, IX, X of XII aan ontbrak. De juiste vraag is daarop: wat betekent dat allemaal? Een tijd later kreeg ik twee muskuseenden-witzwarte met ogen als verfrommelde rozen. In de gevallen waar het plasma van de pekingeenden het mensenplasma duidelijk remde, deed het muskuseendeplasma helemaal niets. Nog later nam ik wat bloed van een wilde eend met een groene kop en een gespalkt been: weer andere resultaten. Wat betekent dat, als het bloed van een diersoort iets anders doet met het bloed van een andere diersoort dan een andere diersoort? Neem de vijfde regel uit een wulps gedicht en zet die op de vijfde regel in een ander wulps ge-

dicht: geen van twee wordt daar beter van. Wat betekent dat? Een wereldschokkende ontdekking: de twee gedichten blijken waarachtig van elkaar te verschillen; meer niet. Net zo schokkend als het geknoei met die eenden; waaruit alleen maar blijkt dat een soort eend geen echte Hageman-factor heeft. Nou, hoogst waarschijnlijk heeft mijnheer Hageman ook geen eendefactor, maar ze maken het allebei uitstekend.

Wel hebben meneer Hageman en die vogels één eigenschap gemeen: hun plasma stolt niet veel vlugger in glas dan in plastic. Dat op zichzelf is nauwelijks genoeg voor mensen zonder Hageman-factor om niet met een pekingeend te trouwen, want welke eigenschappen van zo'n paar al dan niet verenigbaar zijn, daarnaar kan zelfs een eendkundige niet raden. Van elke soort afzonderlijk kunnen we alleen maar zeker zeggen: die bestaat nog, en heeft zich aan al zijn gebreken dus behoorlijk genoeg aangepast om nog een tijdje door te scharrelen. Een onbiologische dokter vroeg mij eens: ‘hoe is het protrombinepeil bij een eend?’ ‘Wat bedoel je met hoe?’ ‘Nou, hoe, hoog, laag of wat?’ ‘Bij een eend is het normaal, voor eenden, geloof ik. Hoe dacht je dat te bepalen ?’ ‘Je zou het toch gewoon met dat van een normaal mens kunnen vergelijken, kijken of het meer of minder is?’ Maar dat kan juist niet: het mensenprotrombine wordt gemeten in eenheden (je kan het immers niet zo maar uit het plasma halen en wegen!), en de eenheid is die hoeveelheid mensenprotrombine die, omgezet in mensentrombine, een kubieke centimeter mensenbloed in vijftien seconden laat stollen. Dus eendebloed kan je evengoed in menseneenheden uitdrukken als eendegekwaak in menselijke spreekwoorden. Je zou eerst moeten nagaan of de voorloper van trombine bij de bepaalde eendesoort lijkt op protrombine. Dan moet je een paar honderd eenden verzamelen die niet klagen over neusbloedingen of bloed in de ontlasting, en nagaan hoe groot de variatie is in, ja, wat het dan ook is dat je je verbeeldt te meten bij al die hopelijk normale dieren. Dan pas kan je gaan zoeken naar eenden die bijvoorbeeld beweren dat ze abnormaal lang bloeden na een kies te hebben laten trekken, zien of hun factoren en die van hun broers of ooms ook abnormaal zijn... kortom je moet waarschijnlijk evenveel tijd aan die soort eenden wijden als aan mensen met dergelijke gebreken gewijd is. Dan pas kan je bijvoorbeeld een van de eendeëiwitten de naam Christmas Factor geven, naar een eend die Christmas heet en die dat

bepaalde eiwit mist.

Dat betekent allemaal alleen maar dat elk eiwitmolecuul in een eend een eendeëiwit is, behalve dan misschien het stukje mensenvinger dat hij in zijn maag zou kunnen hebben. Een eendeëiwit zou het nergens in ons lichaam leuk hebben, waar alle menseneiwitten elkaar schijnen te kennen; want terwijl het mengen van kleinere verschillen, zoals verschillende rassen, van voordeel is (zoals je verderop kunt lezen en in mijn gezin zien), is het mengen van grote soortverschillen onmogelijk. Ook kan je straks lezen over de kleine maar plotselinge veranderingen, mutaties, waar elk proteïne zo ongeveer eens in de tien miljoen jaar het slachtoffer van moet zijn, zoals de vervanging van een hydrofiel of hydrofoob aminozuurgroepje door een ander. Al dergelijke kleine mutaties zijn als de veranderingen in een sprookje zoals het door de eeuwen wordt oververteld; hier en daar wordt een verouderd woord door een nieuw vervangen en langzaam verandert het verhaal van gedaante maar niet van ziel. Soms ook wordt een woord, van ouderdom al onzin geworden, voortgeplant uit de middeleeuwen (Hageman-factor misschien, zoals ik al zei); maar al die veranderingen door de eeuwigheid van ons verleden hebben onze structuur niet vager gemaakt. Zelfs al kan het bloed van één diersoort soms een abnormaal tekort in het bloed van een andere diersoort ‘corrigeren’, dan mogen we ons toch nooit laten verleiden te denken dat het ene dier dus de factor heeft die in het andere dier ontbreekt. Hier is een typisch voorbeeld. Ik vertelde je daarnet dat de stolling van mensenplasma waaraan factor v ontbreekt gecorrigeerd wordt door pekingeend-plasma. Zoals je zou verwachten. wordt het ook gecorrigeerd door koeieplasma. Ik vertelde je ook al dat menselijke factor v oorspronkelijk Labile Factor heette, omdat die heel labiel is. Hij verdwijnt dan ook helemaal gedurende de stolling. Maar koeiefactor v doet dat helemaal niet en is heel stabiel. De twee factoren v moeten dus volkomen verschillend zijn. Nog een voorbeeld uit de stolling: de hersenextracten, die zo dikwijls in stollingsproeven gebruikt worden, schijnen zich hun herkomst nog best te herinneren, want ze werken het hardst met plasma van hun eigen diersoort.

Toch beschrijft bijna iedereen in dit gebied proeven waarin hij bijvoorbeeld konijnehersenpoeder mengt met mensenplasma en koeieserum. De derderangs-junglefilm die zich in zo'n geklutst klein dierentuintje moet afspelen negeren wij meestal omdat we er geen

klauw van kunnen zien. We zien alleen maar één, gemiddeld resultaat, één getal op ons horloge, één stollingstijd, altijd misleidend.

Eiwit en erfelijkheid

De spelletjes die eiwitten in onze reageerbuisjes met ons spelen zijn nog tot daar aan toe; die in onze lichamen zijn beslist misplaatst, tenminste als ze erfelijke ziekte betekenen. Want zoals je weet kan je bepaalde ziektes erven zoals je ook de kleur van je haar erft. Ergens in je lijf loert blijkbaar een onthoudmachine, dag en nacht rondglurend om te voorkomen dat een paar geestige hoofdhuidcellen zo nu en dan eens een bos haar van een nieuwe kleur produceren. Die hele erfelijkheidsmachine, de chromosomen, de genen-ik ben bang dat jij daar al meer van afweet dan ik; in ieder geval bestaan er betere boeken over dan dit, dus hier volgt maar een korte schets.

Als iets levends groeit, delen zich zijn cellen. Als een cel zich gaat delen, deelt zich eerst de kern. Als de kern zich gaat delen, delen zich eerst zijn chromosomen. Een chromosoom is een snoer van genen. Als een chromosoom zich deelt, moet dus elk gen in de snoer zich in twee helften splitsen, en iedere helft moet dan op een of andere manier weer uitgroeien tot een kopie van het oorspronkelijke hele gen. Een gen is voornamelijk een molecuul dat er als een uitgewrongen ladder moet uitzien en DNA genoemd wordt (voor (*d*eoxyribo*n*ucleic *a*cid). Iedere sport van die ladder bestaat uit een enkel paar stoffen die elkaar met waterstofbanden vasthouden. Er bestaan maar twee soorten sport: *a*denine gecombineerd met *t*hymine(a+t), en *g*uanine gecombineerd met *c*ytosine (g+c). Hier is een voorbeeld van zo'n ladder:

...c a t a t t g c g g g g...
...g t a t a a c g c c c c...

Als zijn tijd gekomen is, splijt de ladder waar hij het zwakst is: in de lengte, langs zijn middellijn van waterstofbanden, zodat we nu zitten met twee halve ladders, of, om het diagrammetje van daarnet maar te gebruiken, één stok waaraan de halve sporten c, a, t, a, t, t, enzovoort hangen, en een waaraan g, t, a, t, a, a, enzovoort hangen. Uit hun omgeving krijgt dan iedere halve sport weer een nieuwe kameraad:

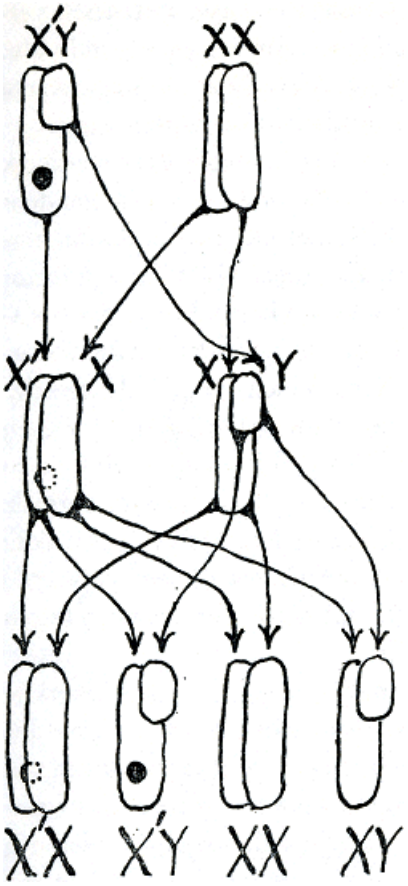
de cees vinden gees, de aas vinden tees, en daar heb je dan warempel twee precies aan elkaar gelijke ladders waar er eerst maar een van was. De ‘boodschap’ die ligt opgesloten in de volgorde van de sporten, wordt gelezen door een ingewikkeld systeem van ribonucleïnezuren (RNA-moleculen) en luidt meestal dat er een bepaald eiwit moet worden gevormd. Een bepaald eiwit: elk aminozuurschakeltje daarin wordt bepaald (gespeld kan je wel zeggen) door een serie van drie sporten in de DNA-ladder. Laten we dus voor de grap eens hoofdletters geven aan verschillende aminozuurgroepen, en aannemen dat de code voor sommige is: D=ggg, T=cat, H=tat, A=att en N=gcg, dan zou de bovenste helft van de daarnet getekende ladder het bouwen van een stuk eiwit dicteren dat TAND spelt. Maar o wee als de eerste letter, links bovenaan in die ladder, per ongeluk een t zou worden. Dan zou de boodschap verbasterd uit de kern blijven klinken want de drie linkse sporten zouden dan tat in plaats van cat spellen en dat zou H in plaats van T betekenen. Vanaf dat ogenblik zou het arme cellichaam (het cytoplasma) HAND moeten maken in plaats van TAND. Een heel verschil, vooral als je zo'n mutatie niet als een enkele zetfout kan negeren, maar als een fout die blijft terugkeren in het hele boek. Misschien zal een lang, zeldzaam woord in een uitgebreide tekst niet vaak onzinnig worden door een enkele mutatie en het relaas rondom hem niet belachelijk maken; maar hoe groter de rol van het woord in de zin is, en hoe gevoeliger de plek waar het door de mutatie wordt getroffen (hoe belangrijker het enzym en hoe meer het in zijn actieve plek van aminozuur is veranderd), des te erger natuurlijk. Verander in de zin: ‘na hun kopjes te hebben geledigd, wandelde het vorstelijk paar tevreden neuriënd weg’, maar eens hier of daar een letter *d* door *k*. Er is maar één plaats waar dat een ramp veroorzaakt.

Het hoeft dan ook niet de hoeveelheid te zijn van het verkeerde of verminkte eiwit, die de schade veroorzaakt. Je kan een heel boek drukken waarin een van de meest voorkomende woorden verkeerd gespeld is, zoals ‘s’ in plaats van ‘is’. Dat *s* welswaar storend, maar de tekst s toch nog best te lezen en te begrijpen. Zo zijn er mensen wier bloed helemaal geen albumine bevat, en dat betekent dat het grootste deel van hun bloedeiwit afwezig is. Albumine is een nogal klein eiwit dat verantwoordelijk is voor een groot deel van de osmotische druk in je bloed, en voor het binden van bepaalde moleculen zoals

vetzuren die anders je rode cellen stuk kunnen maken; je moet dus verbaasd staan als ik je vertel dat mensen die deze enorme fout bevatten daar maar heel weinig van merken.

Daar staat helaas tegenover dat we een heel tragische vergissing begaan als we iets speciaals met een plek van een bepaald DNA-molecuul in een bepaald chromosoom, dat we X noemen, fout doen. Je weet vrees ik al dat mannelijke en vrouwelijke geslachtscellen elk maar één stel chromosomen hebben (in tegenstelling tot de rest van je lichaamscellen die er elk twee hebben). Als die geslachtscellen met elkaar versmelten ontstaat de eerste cel van een kind. De vrouwelijke lichaamscellen hebben alle chromosomen in echte stellen van twee; daar is ook het stel X en X bij; maar de mannelijke hebben een X-en een Y-chromosoom, en hun geslachtscellen kunnen dus of een X of een Y hebben, terwijl de vrouwelijke geslachtscel altijd een X heeft. Als een Y-dragende zaadcel met een eicel versmelt ontstaat dus een zoontje, en een X-dragende zaadcel maakt een dochtertje. Laten we nu eens het X-chromosoom met de afwijking X′ noemen, waarbij de′ dan het zieke DNA-molecuul voorstelt. De lichaamscellen van een meisje waar een zo'n verandering in voorkomt hebben dan het chromosoomstel XX′. Dat is niet erg voor haar: wel kan het zieke chromosoom de boodschap om dat bepaalde eiwit te maken niet over zijn lippen krijgen, maar dat doet het andere chromosoom wel voor haar, overal waar dat binnen haar nodig is. Stel nu dat ze met een volkomen gezonde jongen trouwt. Hij heeft een stel chromosomen dat XY heet. Elk van zijn zaacellen zal een X of Y hebben. Maar hoe staat het met haar eicelletjes? Zij loopt rond met twee soorten: degene die een X hebben gekregen, en degene die het met een X′ moeten stellen. En op een goede dag blijkt ze een kindje te verwachten. Wat voor cellen zal dat dan krijgen? Als het een meisje is, in ieder geval met de normale X van haar vader, en met óf de normale óf de zieke van haar moeder. Haar lijfje zal dus XX of XX′ dragende cellen hebben. En als het een jongetje is? Dan moet de X van de moeder komen. En als het de zieke X′ is? Als dus het jongetje begonnen is in een X′ dragende eicel? Dan zal zijn eerste enige lichaamscel, en alle die daaruit ontstaan, het stel X′Y hebben, en hij zal helemaal geen boodschap krijgen om dat bepaalde eiwit te maken. Het eiwit waar ik op het ogenblik aan denk is antihemofilitisch globine, of factor VIII zoals het nu heet. En het jongetje dat geen boodschap krijgt om factor VIII te maken is een hemofilie-

patiënt. Hij kan dus normale broertjes hebben, en al zijn zusjes zullen normaal lijken, zelfs als ze XX′ hebben, want dan zijn ze, zoals hun moeder, alleen maar ‘draagsters’ van de ziekte. Ik heb een prentje van de hele ramp getekend, figuur 27, en je kan daaraan verderbreien als je dat leuk vindt, en als je zelf niet zulke X′-chromosomen bevat.



Figuur 27.

Want dan is niet alleen de zekerheid erg; de onzekerheid is veel vreselijker. Het is makkelijk genoeg om een YX′ van een YX te onderscheiden: YX zal geen bloedtransfusie nodig hebben als hij eens zijn vingertje snijdt, en hoeft niet alleen maar met zacht speelgoed te spelen; een kies laten trekken zal niet gevaarlijk voor hem zijn; later mag hij met elk meisje trouwen dat hem liefheeft. Maar hoe weet je dat een meisje XX is en geen XX′? Voordat het te laat is? Er zijn heel wat bepalingsmethoden uitgewerkt om factor VIII nauwkeurig te meten, in de hoop het verschil te kunnen vinden tussen normaal en net-nog-niet

normaal. Tot nu toe kunnen we daarmee niet beters zeggen dan dat *gemiddeld* de meisjes die draagsters zijn van hemofilie minder dan 100% van normaal gehalte aan factor VIII hebben. Gemiddeld-dat is natuurlijk een volkomen waardeloze uitroep voor een enkel echt levend zusje van een hemofilielijder, of dochter van een vrouw die misschien, misschien ook niet, draagster van hemofilie is. Geen statistisch verschil van betekenis heeft enige betekenis voor het enkele individu. Uit jouw lengte kan ik niet duidelijk opmaken of je een mannetje of een wijfje bent, ook al zijn mannetjes gemiddeld langer dan wijfjes.

Eerlijk gezegd weten we niet eens zeker of factor VIII werkelijk grotendeels afwezig is in een hemofilielijder, of aanwezig in een door mutatie verminkte gedaante; het is zelfs niet onmogelijk dat hij normale factor VIII heeft plus een extra, abnormaal eiwit dat zijn factor VIII tegenwerkt. Dan zou zijn vergissing dus in een heel ander DNA-molecuul moeten zitten. Waarom zijn we zo stom dat we die abnormaliteiten niet van elkaar kunnen onderscheiden? Omdat de afwezigheid van zo'n eiwit geen zichtbare holte zou achterlaten. Met geen elektroforese of chromatografie kunnen we al iemands proteïnen zo mooi van elkaar scheiden dat we kunnen zeggen: ‘kijk, deze normale mensen hebben hier een streepje, en daar, het ontbreekt bij deze patiënt’ of ‘kijk nou eens, bij deze kerel zit het op een verkeerde plaats.’ Dat zou dan in het ene geval een tekort, in het tweede een verminking van factor VIII betekenen.

Terwijl ik dit allemaal schrijf en vooral terwijl je dit leest merk je natuurlijk niet dat ik intussen aan allerlei patiënten denk. Maak dus maar eens een witbetegelde kamer om je heen. Je staat naast een wit bed, en merkt dat je ene hand in je andere knijpt, je staat er dus waarachtig handenwringend bij. Op het witte bed zit witjes een vierjarig jongetje met een groot onhandig verband om een hand, dat je zelf gemaakt hebt een paar uur geleden, toen hij thuis een klein sneetje in een vinger had gekregen, wie weet waarvan. Naast hem staat zijn twaalfjarig zusje bezorgd, maar gezond en volmaakt te kijken. Volmaakt of onvolmaakt? En dus gezegend of gestraft met vruchtbaarheid? Is ze een XX of een XX′? En moet ze dan ook zwanger worden en een kleine X′Y krijgen? En net zo handenwringend naast een bed staan, haar jeugd door honderden kleine angsten verteerd? En haar geld, en tijd? En denk eens terug, aan al die vorige generaties van bloedende jongens en bange meisjes; dan kom je tenslotte bij de

eerste draagster, waar komt die dan vandaan? Misschien van een enkel proton dat eeuwen geleden een enkel DNA-molecuul raakte en veranderde; dat is dan een oorzaak zo klein als een gedachte in je hersenen die onuitgedrukt vervaagt of als een die daar nooit meer uit verdwijnen zal. Want werkelijk, tegenwoordig wordt ons geheugen zo beschouwd, als een heel bouwwerk van kleine mutaties, misschien door protonen verwekt die via fijne zenuwuiteinden nucleïnezuren bekogelen en die dan voortaan met hun veranderde ladders veranderde boodschappen zullen doorgeven. Elk nieuw eiwit zal daar dan worden afgedrukt om je telkens opnieuw te herinneren aan die keer dat dat ene proton je precies daar raakte. Op die manier ben je dus een machine die door een enkel proton van plan en van handeling kan veranderen. Je bent een versterker. Maar een versterker waarvan? Wat erfelijkheid betreft, grotendeels van toevalligheden. Een kosmische straal van buiten onze atmosfeer steekt naar je toe en, als je daar toevallig net goed voor zit, raakt hij binnen in een van je cellen een proton dat dan een paar van je watermoleculen iets minder dan een duizendste graad verhit. Of er wordt binnen je hoofd een proton geraakt dat je een gedachte ingeeft die nergens vandaan schijnt te komen en die ongebruikt weer verdwijnt. Of een proton dat je tot een droom brengt die je nooit meer zal vergeten. Of, geraakt in een van je geslachtscellen, merk je niet eens hoe daar in een nog ongeboren kind een ziekte ontstaat die nog nooit heeft bestaan en die zich van jou uit over de hele wereld kan verspreiden. Een enkel proton dus wordt door jou heen een droom, of de ondergang van het menselijk ras, of niets. Dat noem ik pas versterking; en, eerlijk gezegd, zoiets in een patiënt ontdekken is te vreselijk, zo'n groot en onomkeerbaar onrecht, zo'n straf zonder misdaad is mij te groot om elke dag weer hulpeloos onder de ogen te zien. Ik ben geen medicus, maar een bioloog, en ik graaf liever in feiten dan in werkelijkheid. Wie weet stuit ik dan toch nog wel eens op iets dat kan helpen in het werkelijke leven, en kan ik indirect meer doen dan ik ooit direct gedaan heb.

Misschien vraag je je af wat ik dan wel doe in mijn werk, en waar dat ooit voor kan dienen. Aan het eind van het eerste hoofdstuk beloofde ik al dat ik je daar iets van zou vertellen, en daar zal ik dan nu maar opgelucht aan beginnen.

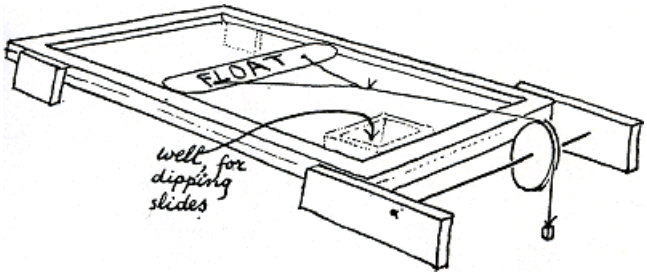
Monomoleculaire lagen

Het begon in 1947, toen ik een heel dik boek kocht omdat ik me eenzaam voelde. Er was een onbekend soort lente voor mij begonnen, in New Brunswick, een vreemd stadje in een vreemd land. Onbekende vogels vlogen aan uit onbekendere landen, daalden neer op naamloze planten en barstten uit in buitenlands gezang. Ikzelf had mijn meisje al zeven jaren niet gezien-sinds ik in een andere lente uit Nederland was weggevlucht, en er was ditmaal niets in de buurt te vinden behalve de lente zelf om haar in te herkennen. De robins leken vijfhonderd maal zo groot als fatsoenlijke roodborstjes en deden merels na, en de blue jays krijsten bijna zoals echte vlaamse gaaien; er waren zelfs mensen te zien die soms op iemand leken.

Ik had een klein Amerikaans kamertje gehuurd. Daarin zwegen de Amerikaanse dingen zodra ze mij zagen komen. Soms, voor ik naar mijn werk ging, liet ik een schrift open liggen of een oude brief ergens tegen leunen, of mijn oude legermes bovenop een potje marmelade in plaats van ernaast, in de hoop mijzelf te verrassen als ik 's avonds laat genoeg thuiskwam, maar nee, ik wist het dan meteen. Toen heb ik dus maar dat boek gekocht. Het woog ruim drie kilo, en zo kon ik dus wel vrij gretig mijn kamer binnenstormen om deze werkelijk voelbare bron van verbazing op mijn schoot te nemen. Het heette *Medical Physics* (Vol. 1, ed. Otto Glasser et al., Year Book Publications, Chicago, Illinois 1944). Er stond een hoofdstuk in van dr. H. Sobotka over het bestuderen van lagen die een enkele molecuul dik zijn. Het veranderde mijn leven zo aardig dat ik je er beslist iets van moet vertellen. Geen zorgen, we komen toch weer bij het bloed terecht.

Een manier om zulke lagen te maken is op water: maak eerst een soort van rechthoekig serveerblad en maak alle binnenvlakken daarvan waterafwerend (met paraffine bijvoorbeeld). Giet het ding overvol met een oplossing van een bariumzout in water, zo vol dat het oppervlak bol staat. Los in een buisje een beetje stearinezuur op in petroleum-ether, en laat daarvan zachtjes een druppel op het bolle bariumbad vallen. Die mengt zich niet met water maar verspreidt zich dadelijk over het hele oppervlak en de petroleumether-film verdampt meteen. De stearinezuurmoleculen, verspreid en onopgelost achterblijvend, hebben benatbare zure koppen en steken die haastig in het water, waar ze een nog minder oplosbaar zout vormen met de

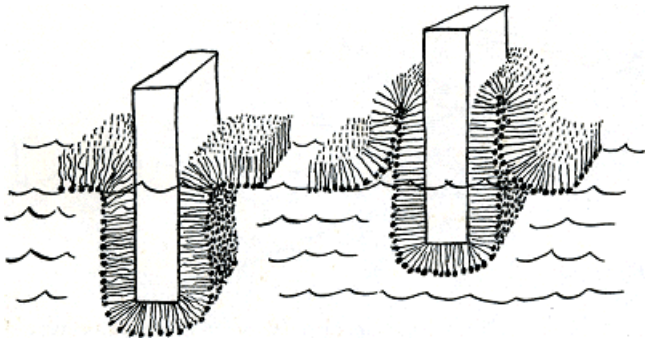
bariumionen die ze daar oppikken. De staarten van de stearinezuur-moleculen zijn daarentegen hydrofoob en proberen dus zo ver mogelijk van het water weg te blijven, steken liefst door het oppervlak de lucht in. Al die nu bariumstearaat geworden moleculen, ronddolend als zeilbootjes, kan je bijeendrijven op allerlei manieren; door een draad



Figuur 28.

over het oppervlak te leggen en dan naar de overkant te sleuren, of een lat, of je kan een vlotje van boterhampapier of dun plastic maken dat de hele breedte van het serveerblad overbrugt en dat dan laten voorttrekken aan een draad die over een katrolletje loopt en aan zijn vrije uiteinde een klein gewichtje torst (zie figuur 28). Op deze manier kan je zien hoe het vlotje eerst plechtig voortglijdt en dan ophoudt alsof het door een onzichtbare veerkracht wordt tegengehouden, en dat is ook zo: het heeft alle stearaatmoleculen zo dicht op elkaar gedreven dat ze nu allemaal rechtop zij aan zij staan met hun staarten de lucht in. Dompel nu eens langzaam een hydrofoob gemaakt, spiegelend stukje plat metaal rechtop de stearaatlaag in. Dat is net als een vinger prikken in een grote zachte ballon: waar je zou duwen zou die meegeven en je vinger als die van een handschoen omstulpen. Kleefde die ook nog, en trok je dan je vinger terug, dan zou daarbij het zacht uitrekkend membraan zich tot een tweede laag om de eerste heen laten uitstulpen. Net zo gaat het met dat stukje spiegel: het is waterafwerend, dus het hydrofobe veld van stearaatstaarten zal daaraan vast blijven plakken bij het indopen en ook bij het weer ophalen, zodat een tweede laagje zich over het eerste heen vouwt (zie figuur 29). Zo zie je dat elke indoping je een dubbele laag moleculen geeft. Na tien keer dompelen begint je spiegeltje lichtgeel te zien, met nog een paar lagen bruinig, dan diep wijnrood, dan purper, violet, en dan

lichtblauw. Als je het spiegeltje die vier of vijf laatste keren telkens minder diep had gedompeld, zou je een bonte trap hebben gemaakt, waarvan elke trede anders gekleurd zou zijn en met een extra dubbellaag (twee keer de lengte van een stearaatmolecuul) overeenkomen. De kleuren zijn als die van een druppel olie, uitgespreid in een goot of

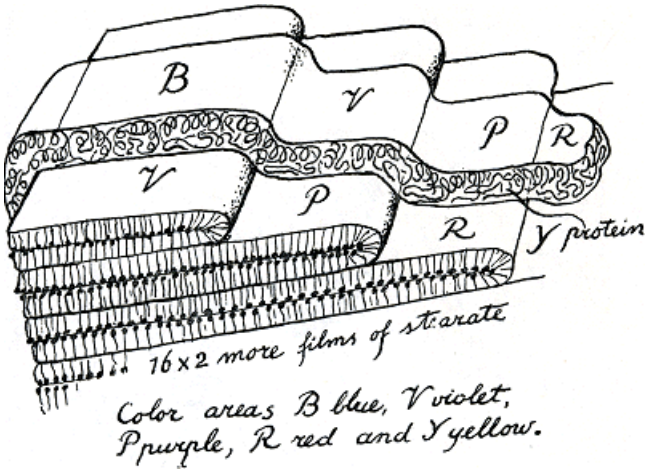


Figuur 29.

op de oceaan tot mooi geringde maar overigens onzichtbare, minder dan een millimeter hoge bergen. Je ziet kleuren doordat het gemengde zonlicht zowel door boven- als onderkant van de oliedruppel wordt weerkaatst. De lichtgolven die de lange weg kiezen-naar de onderkant en weer helemaal terug-zullen achtergeraakt zijn bij die welke meteen door de bovenkant werden teruggekaatst, en kunnen dus bijvoorbeeld golven ontmoeten waarvan de trillingsrichting op dat ogenblik net de omgekeerde is van hun eigen. Zo'n stel, dat je kan tekenen als twee lagen tegen elkaar in kronkelende slangen, heft elkaar op. Daar, en op alle olie van die dikte (dus in een ring rondom de top van de olie‘berg’) verdwijnt dus overal die ene golflengte, die ene kleur uit het witte zonlicht. Zo'n kleur, veroorzaakt door het verlies uit wit licht van kleur waarin interfererende stralen elkaar hebben vermoord, heet een interferentiekleur. Het zoete blauwgroen van sommige vogelhalzen en vlindervleugels is ook een interferentiekleur.

Dwars over het nu wild gestreepte spiegeltje kunnen we dan een druppel eiwitoplossing laten lopen, als een loper over de treden van een trap, en die dan weer afspoelen met verdund zout en dan water.

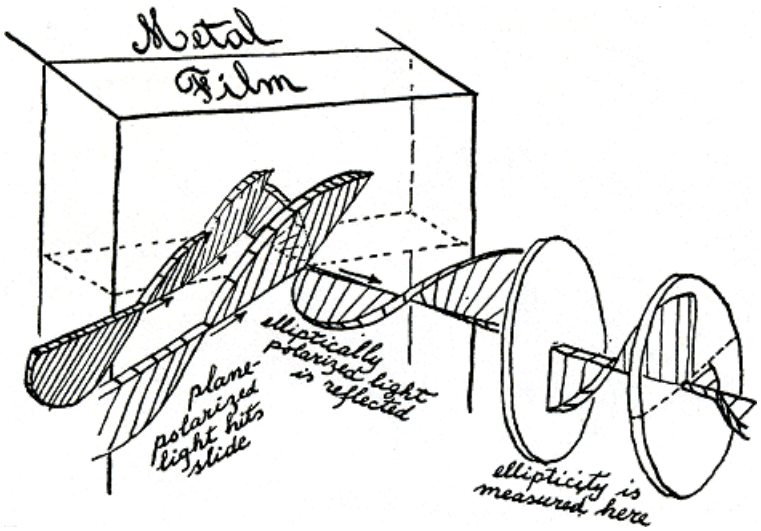
Daarbij merk je dat, terwijl de hele rest van de trap, nog steeds een dichte deken van naar de lucht wijzende stearaatstaarten, hydrofoob gebleven is, de baan van de eiwitoplossing hydrofiel, benatbaar, is geworden. Laat je die uitdruipen en drogen, dan kan je zien hoe de eiwitdruppel werkelijk een loper heeft achtergelaten die ongeveer zo



Figuur 30.

dik kan zijn als een trede, want elke trede heeft daar een andere kleur van gekregen die ongeveer overeenkomt met de oorspronkelijke kleur van een trede hoger (figuur 30). Met andere woorden: er is een laag eiwit achtergebleven die zo dik is als twee stearaatmoleculen, en dat is twee maal 24 ofwel 48 Ångström. De lengte van een stearaatmolecuul was al lang geleden op andere manieren berekend. Wat heb je nu gebruikt voor het meten van iets zo dun dat geen microscoop het nog zichtbaar kan maken? Een serveerblad, een touwtje, een stukje metaal, een paar goedkope chemicaliën. Langmuir, die dit trucje en nog veel andere bedacht heeft, werkte meestal met touwtjes, was, smeerolie van precies de juiste ouderdom, en een raam op het noorden. Ik ontdekte de naam van deze merkwaardige man te laat: toen ik eenmaal de moed kreeg om hem op te bellen kwam hij al nooit meer op zijn lab, was buiten bezig te proberen regen te maken,

en had zich voor ik het wist op zijn grootste en eenvoudigste proef geworpen: het sterven. Ook de kans om grote dingen te ontdekken met kleine middelen is daarmee misschien gestorven. Wel heb ik zelf ook eens iets op een eenvoudige manier ontdekt: als ik mijn adem liet condenseren op zo'n stukje spiegel, dan besloeg dat het wittigst



Figuur 31.

waar de oppervlakte het hydrofoobst was, en leek de eiwitlaag er dus zwart op. Daarna ontdekte ik iets nog belangrijkers: dat diezelfde eenvoudige proef al twintig jaar eerder was beschreven. Door Langmuir natuurlijk.

Maar toen ik dat dikke boek nog zat te lezen, met de magere oorlogsjaren toch al zo vol stukjes armzalig touw, en scherfjes spiegelglas om mij in te scheren, toen geloofde ik nog het gretigst dat ik mij alleen maar boven de conclusies van Langmuir zou kunnen verheffen op de duurste manieren: met een of andere grote machine. Niet zo maar een: een die precies kon laten zien wat bloed-proteïnen aan oppervlakken uitvoeren; om te beginnen wou ik die kleurverandering, veroorzaakt door eiwitlopers op stearaattrappen, dolgraag door het oog van een machine zien gebeuren. Ik ontdekte dat er waarachtig in New York twee van die machines waren en dat ze ellipsometers heetten. Daarin filtreert een polarisator het licht van een kwiklamp zo dat het in een plat vlak trilt. Als zo'n speciaal spiegeltje van ons

dat terugkaatst, verwringt het daarbij dat trillingsvlak tot een platte spiraal waarvan de eigenschappen gemeten kunnen worden en afhankelijk zijn van de dikte van het laagje op onze spiegel. Waarom is te ingewikkeld voor mij, maar figuur 31 laat je wel ongeveer zien hoe.

Over zo'n dure machine kon ik alleen maar dromen, als ik bijvoorbeeld

Figuur 32.

na mijn werk, achter het hospitaal in een verwilderd stuk land op mijn rug lag. Maar ik zag niets anders dan de zomer die voorbijging, dat begreep ik wel toen het eerst nog zo verse onkruid plotseling manshoog werd en zich vergrauwende loswiegde om zich op mij te storten. Een hele lente en zomer ongevangen en toch ongetrouwd voorbij zien gaan, dat was meer dan genoeg. In september kwam Tineke over en we trouwden de dag daarna, met een vriendin en twee in nogal gevlekt wit getooide ziekenhuisassistenten als getuigen en publiek; de esdoorns werden rood, de goudvinken en scarlet tanagers trokken naar het zuiden en werden vervangen door junco's en door een fabrikant van ellipsometers. Hij zocht ons op in ons lab, dat toen bestond uit een halve kamer die we soms mochten gebruiken. De andere helft bestond uit een bed waarop vaak een patiënt onderzocht lag te worden. Lag die er niet, dan legden wij daar een plank om als tafel te gebruiken. De bezoekende fabrikant, voor wie we de plank tegen een muur hadden gezet zodat hijzelf op het bed kon zitten, zal

wel begrepen hebben dat onze belangstelling voor zijn machine van elfduizend dollar nogal theoretisch was. Maar tien jaar later werkte ik in dat stollingslab van het Mount Sinai Hospital, en de kamer van dr. Sobotka met zijn ellipsometer was daar vlak naast. Die twee, en hun medewerkers, hielpen mij bijzonder aardig, en de enkele proefjes die ik daar deed met hun niet-registrerende machine waren zo verwarrend dat ze veelbelovend konden genoemd worden. Zodat ik eindelijk, na nog eens vijf jaren ouder te worden, in het Veterans Administration Hospital kon beginnen te werken door eerst om een ellipsometer helemaal voor mij zelf te vragen. En nog bijna een jaar later, daar was hij.

Ondertussen had ik een keer een neef van me opgezocht die in de Bell Telephone Research Laboratories werkte. Hij liet me toevallig wat glazen plaatjes zien die hij eerst met een laagje tantalium bedekt had en toen geanodiseerd. Daardoor werd op het spiegelend oppervlak een laagje oxyde afgezet waarvan de dikte afhing van het voltage waarbij het gevormd was, en dat zo dun kon zijn dat het prachtige en controleerbare interferentiekleuren vertoonde. Dat was precies wat ik nodig had: een onverwoestbaar oppervlak met precies dat soort optische eigenschappen van de teder met bariumstearaat bedekte spiegels, die altijd maar één keer konden worden gebruikt.

Ook het toestel was heel mooi. Toen het eenmaal naar binnen was gereden, uitgepakt, opgesteld en ingeschakeld, toen de kwiklamp aanging en kleine lichtjes weerkaatste in het dofglanzende metaal en het grijze gehamerde email, en toen het violette plaatje daar midden in zat, in de cuvette, en toen daar de heldere vloeistof voorzichtig door een glazen spiraaltje in werd gemengd en traag uit de naden van de cuvette begon te lekken die tenslotte uit elkaar viel-dat was niet zo best natuurlijk, maar we hadden verder heel weinig problemen, eigenlijk. Het moeilijkst was, dat de wijzer van onze lichtmeter telkens stuipte als er maar een klein stofje langs het weerkaatsend spiegeltje zweefde; dat maakte het moeilijk om de stand van die wijzer met kleine tussenpozen af te lezen en op te schrijven. Het werd nodig een registreerapparaat te kopen dat van al die schommelingen een min of meer dikke, maar duidelijke curve zou kunnen tekenen. Een jaar later hadden we dat ook al.

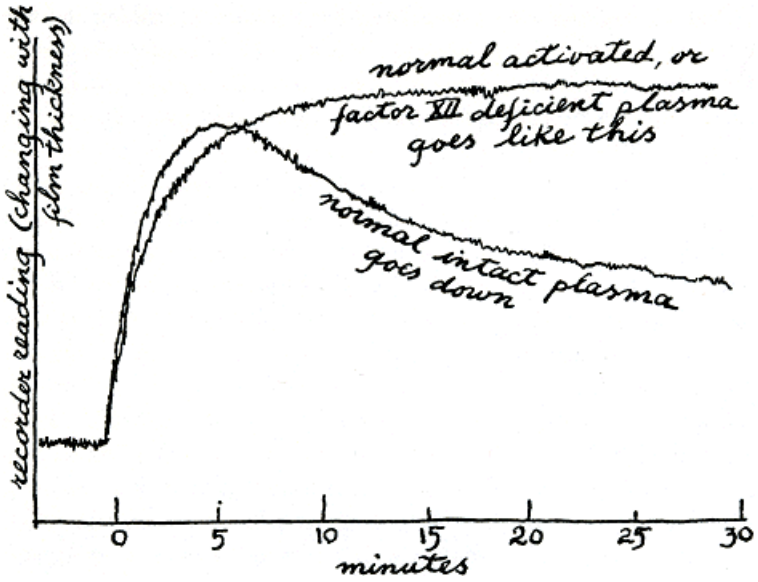
Intussen had de wereld van de stolling niet stilgestaan. Toen ik voor het eerst van ellipsometers hoorde, was factor IX de nieuwste

ontdekking. Toen ik in Mount Sinai begon, waren factor X en XI een paar jaar oud en was het eerste artikel over factor XII net verschenen. Dus al mijn oudere pogingen om uit te vinden wat een oppervlak deed met bloed, voordat mijnheer Hageman was ontdekt, waren zo vruchtbaar geweest als het zoeken naar een paard in een hoefafdruk. Tegen de tijd dat mijn toestel begon te registreren, hadden anderen al aangenomen dat bij de eerste aanraking van plasma met glas, factor XII daarop ging zitten en dat factor XI zich dan op de geactiveerde XII vasthechtte waarna het complex XII-XI zich misschien wel los zou maken van het glas.

De eerste curve die onze machine maakte-werkelijk de eerste, want de man die het registreertoestel met de ellipsometer had verbonden zat daar zelf ook nog praktisch aan vast-moest er een van normaal plasma zijn, vonden we. We draaiden de lamp aan, zetten een (niet lekkende) cuvette met bufferoplossing in de lichtbaan, klemden daar een van onze spiegeldingetjes in, zetten de roerder aan, keken door de telescoop, regelden zeven knopjes, twee wielen met schaalverdelingen, een hefboompje, een schakelaar, en keken naar de pen die een nogal bemost maar toch vrij vlak grasveld begon af te tekenen, deden toen een paar druppels intact plasma bij de bufferoplossing en keken weer naar die pen. Eerst schetste hij een bundel biezen en toen, heel vlug, een steile berg die haastig en toen steeds langzamer steeg,-was dat factor XII die bezig was geadsorbeerd te worden? En toen, waarachtig, begon die berg traag te dalen zodat er na een half uur nog maar drie kwart van hem over was (figuur 33): was dat het weghalen van factor XII door factor XI??

Dat was natuurlijk veel te mooi om waar te zijn-maar binnen twee weken konden we elkaar laten zien dat normaal intact plasma altijd zulke curven gaf. En als we het plasma eerst met glaspoeder schudden en dan centrifugeerden, zodat het al zijn avonturen met glasoppervlakken al achter de rug had, dan liet zo'n plasma ook nog wel een berg van adsorptie zien, maar daarna geen daling meer, zelfs niet als we wat vers, intact plasma bij de oplossing goten. Waarschijnlijk had het glaspoeder zoveel factor XI en XII weggeadsorbeerd dat daarna in ons toestel andere eiwitten een kans kregen geadsorbeerd te worden. Later stuurde een vriendelijke dokter ons weer eens een patiënt met factor XII-gebrek. Met het plasma van deze jongen tekende onze ellipsometer een berg die tot een plateau steeg en daarna niet wou

dalen: adsorptie dus weer, zonder desorptie. Pas toen we wat van het zuiverste factor XII-preparaat van de wereld (van dr. Ratnoff) erbij deden, begon de berg, na korte aarzeling, te dalen. We konden ook het gebrekkige plasma van tevoren met factor XII mengen om het compleet te maken; dan gedroeg het zich in de machine als normaal



Figuur 33.

plasma, eerst een berg van adsorptie vertonend, dan de langzame desorptie. Fijn hè? Maar klopte een van de proefjes die je nu net las eigenlijk wel precies met de theorie? Denk maar eens na.

Heb je alles precies uitgeplozen, en iets van een verkeerde volgorde ontdekt, dan kan ik je nog iets veel akeligers vertellen. Vlak voordat ik dit gedeelte, in het Engels, geschreven had, begon ik namelijk proeven te doen met antisera. Die worden gemaakt door bijvoorbeeld konijnen met gezuiverde menseneiwitten in te spuiten; de verbaasde dieren maken dan zelf eiwitten die specifieke verbindingen maken met de ingespoten soorten eiwitten. Wij kochten dus anti-mensenfibrinogeen-serum dat door konijnen was gefabriceerd; en ja hoor, als we op een van onze spiegelende plaatjes eerst fibrinogeen afzetten, en daar dan antifibrinogeen-serum bij deden, tekende de machine een geweldige berg; op andere eiwitlagen werd geen antifibrinogeen afgezet.

Maar wel op een laag die door normaal plasma was afgezet; dat zo'n plasmalaag wel antifibrinogeen aantrok kon alleen maar betekenen dat de laag zelf fibrinogeen bevatte, zelfs een heleboel, volgens onze berekeningen. Nog voordat de plasmaberg begon te dalen, wilde hij al niet meer met antifibrinogeen reageren; dat hebben we net ontdekt, en dat moeten we nou ook al weer publiceren. Ik heb er al een lezing over gehouden. Met dr. Marjorie Zucker, die men best de Koningin van de Bloedplaatjes zou kunnen noemen, heb ik toen een paar eenvoudige proefjes gedaan die je ook zelf kunt verzinnen. Ik wou kijken of ook op glas, bloed eerst fibrinogeen afzet en dan weer door iets anders vervangt, en tegelijk wilden we weten of plaatjes aan fibrinogeen vastplakken. Wat deden we?

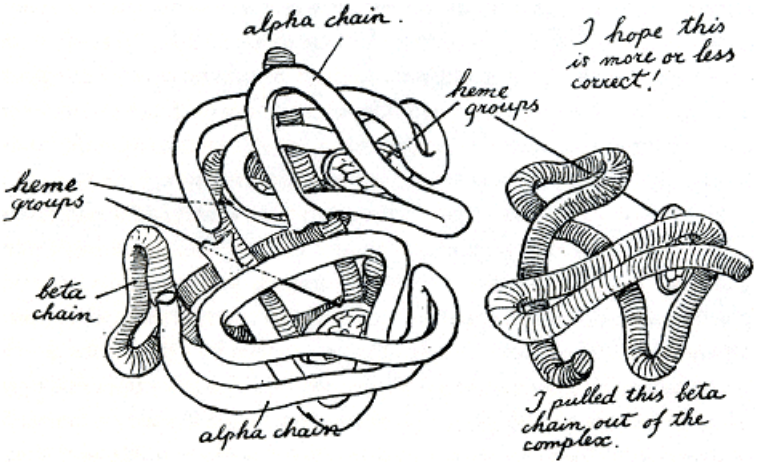
We lieten een druppel normaal plasma twee minuten op glas zitten, hielden dan de glasplaat schuin zodat de druppel begon neer te glijden, hielpen hem toen bergaf met een zacht straaltje bufferoplossing, wasten alles toen zachtjes af, legden het glaasje vlak en bedekten het met een suspensie van normale bloedplaatjes in plasma van de patiënt die geen fibrinogeen had. Een half uur later wasten we het geheel zorgvuldig met buffer, fixeerden en kleurden het preparaat, en zagen toen onder de microscoop-wat? Dat de plaatjes in grote menigten vastzaten op de baan die de druppel onder het neerdruipen had achtergelaten, maar dat op de plaats waar diezelfde druppel twee minuten had doorgebracht, maar heel weinig plaatjes vast waren gaan zitten. Op het ogenblik, en volgende week misschien al niet meer, denk ik dat op dergelijke oppervlakken dus het volgende gebeurt: het plasma zet eerst fibrinogeen af; daaraan blijven de bloedplaatjes die toevallig in de buurt komen, kleven; elders wordt het fibrinogeen door ander eiwit, onder andere factor XI of XII, vervangen; daarvan wordt dan door factor XII of XI een deel weggenomen.

Het kan ook wel dat er nog een heel ander systeem schuldig is aan desorptie. We hebben namelijk een stof in ons plasma die plasminogeen heet; hij wordt misschien door actieve factor XII omgezet in plasmine, en dat is een eiwitverterend enzym met grote eetlust voor fibrinogeen. Wie weet dus. En dan is er nog een troep stoffen die complement heten, en daarvan kan er ook een, bah, ik schei ermee uit. Maar het kan best zijn dat ze allemaal werken aan het afzetten en het oplossen van plaatjeslijm, wat dat dan ook is. Over complement hoor je later nog wel.

Hemoglobine

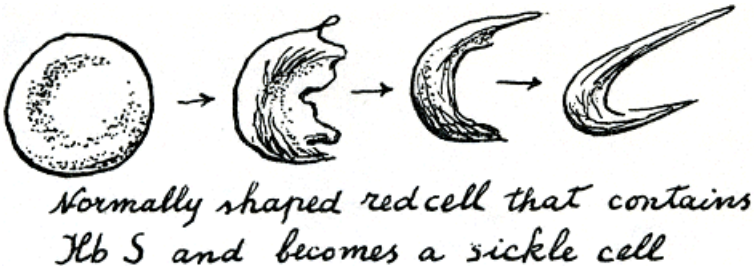
Ik heb je misschien de indruk gegeven dat de erfelijke eiwitabnormaliteiten-de mutaties die vaak ‘moleculaire ziekten’ worden genoemd -altijd minstens een van deze twee vragen onbeantwoord laten: 1) is er een eiwit afwezig, of is het er wel maar zo abnormaal dat het niet werkt (onbeantwoord bij hemofilie) en 2) is de abnormaliteit (of het gebrek) werkelijk van belang voor het lichaam dat ermee rondloopt (onbeantwoord bij gebrek aan albumine of factor VII)? In het mistige veld van de bloedstolling is ons excuus dat al die eiwitten, behalve fibrine, onzichtbaat zijn, en dat we dus alleen iets kunnen vinden door er per ongeluk in te trappen en uit te glijden. Mensen die met de hemoglobines werken boffen: daar hebben ze tenminste een fraai geverfd eiwit, keurig opgesloten in rode bloedcellen die gecentrifugeerd kunnen worden, dan met zoutoplossing gewassen, en dan gebroken zodat ze een 30% sterke oplossing van het rode goedje loslaten. Er is maar een klein beetje in rode cellen dat geen hemoglobine is en dat beetje is niet rood. Geen wonder dus dat hemoglobine gekristalliseerd kon worden en toeliet om met ingewikkelde maar elegante methoden zijn vorm te bepalen.

Normaal hemoglobine, dat hemoglobine A (of kortweg Hb A) genoemd wordt, lijkt hoop ik op het volgende schetsje. Het zit als een stel Siamese tweelingen in elkaar, elke ling met een moleculair gewicht



Figuur 34.

van 33000 (maal het gewicht van een waterstofatoom), en ongeveer driehonderd aminozuurgroepen bevattend. Die driehonderd vormen samen twee ketens, alfa en bèta geheten, zodat het hele molecuul twee alfa- en twee bètaketens heeft. In de ‘vingerafdrukken’ (zie pag. 57) van de twee best bekende abnormale hemoglobines,



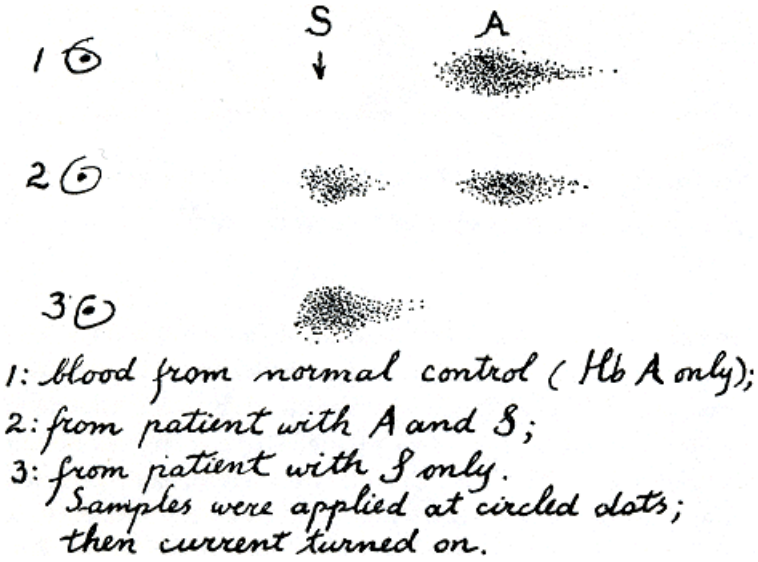
Figuur 35.

Hb S en Hb C, is te zien dat ieder alleen maar van A verschilt in één aminozuurgroep van hun bètaketens. Op de plek waar A een hydrofiele groep heeft, die glutaminezuur heet, heeft S een hydrofoob aminozuur dat valine heet. Je (of men tenminste) kan Hb stuk maken zodat je vier losse ketens hebt, en dan, bijvoorbeeld, aan elke keten een radioactief atoom hangen. Stel dat je dat met een beetje Hb A doet, en in een ander buisje breek je wat Hb S in vieren zonder daar iets radioactiefs bij te doen, en dan de twee mengt. Onder de juiste omstandigheden krijg je dan allerlei nieuwe combinaties; een daarvan is Hb S maar met radioactiviteit aan zijn alfaketens. Wat bewijst dat?

Het bevestigt dat de alfaketens in Hb S normaal zijn. Het is dat ene hydrofobe aminozuur in de bètaketens, daaruit komen alle rampen voort. Bij lichaamstemperatuur zijn de hydrofobe banden namelijk sterk, zodat daar die zieke valine-groep door het omringende water waarschijnlijk gedwongen wordt een zieke hydrofobe band te leggen met een andere, gezonde valine-groep ergens anders in het Hb S-molecuul, en die zieke band verwringt het hele molecuul zo dat het ineens precies tegen andere Hb S-moleculen past, vooral als ze net hun zuurstof hebben losgelaten zoals dat moet wanneer ze door zuurstof-hongerige weefsels reizen. Daar zullen dan de Hb S-moleculen in de rode cellen zich opstapelen tot geweldige bundels, eigenlijk lange, rode kristallen, die zo in de tedere rode-celwanden priemen dat daarvan de cellichamen sikkelvormig worden (figuur 35). De sikkelvormig geworden cellen haken dan vaak tot ellendige trossen aan elkaar,

de bloedvaten verstoppend en soms daardoor de weefsels verstikkend tot de dood volgt.

Maar alles is nooit helemaal verschrikkelijk, en vooral niet als je Hb S erft van maar één ouder. Misschien herinner je je nog dat je voor elke ‘eigenschap’ in het algemeen waarschijnlijk twee genen krijgt:



Figuur 36.

een van je vader, en een van je moeder. Als die twee genen precies op elkaar lijken, kun je jezelf homozygoot noemen voor die eigenschap. Anders ben je heterozygoot. Nou dan, patiënten die de sikkelcel-ziekte hebben, zijn homozygoot; je kan ze SS noemen. Maar mensen die alleen maar de ‘trait’, de neiging hebben, zijn heterozygoot, want een van die twee genen is normaal; je kan ze dus SA noemen. Elektroforese van hemoglobine uit een AA-mens gehaald, geeft je maar een enkele streep, en ook hemoglobine van SS-mensen, maar op een andere plek; SA-mensen daarentegen geven je twee banden, een op de plek van S en een op de plek van A (zie figuur 36). Dat ene abnormale aminozuurgroepje in S verdraait het molecuul blijkbaar voldoende om het een andere snelheid te geven in een elektrisch veld.

De mensen met SA kunnen onder één bepaalde omstandigheid van geluk spreken. In bepaalde streken van Afrika komen ze daardoor veel algemener voor dan verwacht hoort te worden. De oorzaak

daarvan is (waarschijnlijk) dat daar minder SA- dan AA-kinderen sterven aan een ernstige vorm van malaria die daar voorkomt. Blijkbaar beschermt de S in het SA-mengsel ze. Hun geluk is natuurlijk maar betrekkelijk: het zou niet eens gemerkt zijn als toevallig de gelukkigen die geen S hebben niet iets nog akeligers boven het hoofd had gehangen. Zoals de toestand daar nu is, kan je dit zeggen: als een AS-jongen trouwt met een AS-meisje kunnen ze normale AA-kindjes krijgen die grote kans lopen aan malaria te sterven, of SS-kindjes die van het sikkelen dood zullen gaan, of AS-kindjes die, tenminste zo lang die malaria heerst, alle andere overleven.

Trombose en de Hageman-factor

Het is best mogelijk dat de mensen die met gebrek aan Hagemanfactor rondlopen, nog meer boffen dan de Afrikaanse AS-kinderen. Uit hoofdstuk I weet je al dat mensen met Hageman-gebrek wel een lange stollingstijd hebben maar toch nooit aan bloedingen lijden. Omdat ze zo gezond zijn dat velen van hen waarschijnlijk rondspringen zonder ooit onderzocht te worden, hebben we nog niet genoeg gevallen bij elkaar om uit te vinden of ze gemiddeld misschien zelfs langer leven dan normale mensen. Een van de voornaamste oorzaken van hartziekte is namelijk trombose van de coronaire bloedvaten-de vaten die zuurstofrijk bloed tot diep in de hartspieren brengen. Trombose is het groeien van een trombus-een afschuwelijk gevormd echt dingetje, waarnaar pathologen in ieder lijk gretig zoeken. Ah, roepen ze dan en houden het voorwerpje triomfantelijk in de hoogte. Het ziet er uit als een levend, parasitisch, naakt slakje, met een stevige grijze kop van samengepakte bloedplaatjes (de ‘witte trombus’) en een zachte rode staart, eigenlijk een afgietsel van het bloedvat, uit fibrine en de daarin gevangen rode cellen gebouwd (de ‘rode trombus’). Van zo'n ondubbelzinnige vondst kunnen zelfs veel geleerden het niet laten een ondubbelzinnige oorzaak te eisen. ‘Het ding is net een stolsel, de patiënten stollen dus te makkelijk’ juichen de stollingskundigen. ‘Het ding begint met een kop van bloedplaatjes die aan elkaar klonteren, de patiënten hebben beslist een verhoogde klonterlust van de bloedplaatjes!’ brullen de bloedplatologen. ‘Die kop begint altijd ergens op een ziek plekje van de bloedvatwand; de patiënten krijgen dus alleen maar trombose doordat zelfs gezonde plaatjes

op een ziek plekje blijven steken!’ krijsen de bloedvatwandelaars. En ieder met een voldoend kleine theorie weet altijd wel een even klein bewijs te vinden. Ikzelf bijvoorbeeld zou op het volgende willen wijzen: a) sommigen zeggen dat plaatjes kleveriger worden als Hagemanfactor geactiveerd is; en b) mensen die bezig zijn een trombus te vormen, hebben vermoedelijk geactiveerde Hageman-factor in hun bloed. Hoe die zo geactiveerd is geraakt, dat is weer iets anders. Beslist niet door contact met glas. Misschien door een of ander enzym. Of door wat vetzuurmoleculen die zich om rare redenen niet met albumine hebben onschadelijk willen laten maken. Als dat allemaal zo is, mogen mensen zonder Hageman-factor in ieder geval geen trombussen maken. Helaas moet ik je meteen vertellen dat kort geleden in een hospitaal hier vlak bij, een man werd binnengedragen met een hartaanval. Hij moest onmiddellijk met stollingsvertragende middelen behandeld worden, dus werd eerst, als controle, een stollingstijd op hem gedaan. Die was meteen al veel te lang. De gekke Vroman werd erbij geroepen. Hij meteen proberen welk van de abnormale plasma's in zijn collectie niet door het plasma van deze man werd gecorrigeerd: warempel, dat zonder Hageman-factor. Later kon dr. Ratnoff bevestigen dat het plasma van deze man bijna helemaal geen Hageman-factor had. Nu blijft de vraag, gelukkig, of deze patiënt en ook twee andere die kort geleden gerapporteerd zijn, werkelijk trombussen in hun hartvaten hadden, want ze zijn alle drie nog flink levend. Misschien hadden ze kluitjes van iets anders. Misschien ook missen ze een natuurlijke bescherming tegen fibrine- (en dus rode trombus-) vorming. Ik zei immers een paar pagina's eerder dat normale mensen een eiwitverterend enzym, plasmine, kunnen maken uit plasminogeen met behulp van geactiveerde Hageman-factor. Die drie patiënten konden dat waarschijnlijk niet zo goed. Toch, het blijft mogelijk dat ze geen fibrine maar vetpropjes of zoiets hadden gevormd, en zolang ze nog leven, leeft ook de theorie dat mensen met gebrek aan Hageman-factor beter zijn dan normalen, omdat ze minder kans hebben op echte trombose en hartverlamming, ziektes die tegenwoordig zo toenemen dat de Normalemannen binnenkort te jong zouden kunnen sterven om zich eerst voort te planten; dan zullen de Hagemannen de wereld veroveren.

De nutteloze vraag wordt dan: waar heeft Normaleman ooit dat nutteloze eiwit, Hageman-factor, opgelopen? Het antwoord moet

miljoenen jaren achter ons liggen, in de tijd dat we, afgedwaald van de slappe, ruggegraatloze beesten, het droge, angstaanjagende vasteland op vluchtten. In die dagen, of liever in die dieren, werden nog bij de aanraking van bloed met vreemde oppervlakken hele bloedcellen betrokken en niet alleen maar wat opgeloste moleculen. Zulke cellen, die werkelijk uit elkaar spatten bij aanraking, noemen we trombocyten. Ze konden, en kunnen nog in veel diersoorten, wonden afsluiten net zoals onze bloedplaatjes dat doen, maar hebben echte kernen en lijken meer op amoeben. Is er iets in die bijna zelfstandige cellen dat al gevoelig genoeg voor aanraking is om een of ander soort stolling aan de gang te krijgen? Ja hoor, heel wat. Er zijn amoeben die 'leegbloeden' als ze in een oplossing van heparine worden gebracht en dan gewond. Heparine remt de stolling van alle soorten bloed. Een amoebe uit de oceaan lekt dood als we het calcium uit zijn normale wereld wegnemen. Ook ons bloed heeft calcium nodig om te stollen. En als een amoebe 'stolt' schijnt het een enzym te vormen dat in sommige opzichten op ons trombine lijkt. Dat is allemaal al aardig, maar niet door mij ontdekt. Ikzelf daarentegen verbeeld me dat ik een delicatere familietrek gevonden heb die we met amoeben delen. Daar moet ik nu dus wat meer over zeggen.

Eerst even terug naar mijn geliefde zigzagsysteem van de stolling, dan kan ik voortbreien aan wat ik op pag. 68 zei: apolaire, dus meer waterafwerende, eiwitmoleculen, zei ik toen, kunnen zich in aanraking met een hydrofoob oppervlak waarschijnlijk openen en zich met hun vette harten over dat vette vlak uitsmeren. Nu begint mijn zigzag juist met een hydrofiel en niet met een hydrofoob oppervlak. Maar dat hindert niet, want we kunnen een eiwitmolecuul ook het omgekeerde laten doen: met zijn hydrofiele groepen zich over een hydrofiel oppervlak uitspreiden en daardoor zijn hydrofobe hart aan de wereld ontbloten. Stel dat factor XII dat doet, en dus 'geactiveerd' wordt terwijl het zich zo opent, en stel dat factor XI een meer 'hydrofoob' eiwit is, waarvan het vette binnenste wordt aangetrokken door de nu beschikbaar geworden vette groepen van de geadsorbeerde en geactiveerde factor XII. Factor XI hecht zich dus met zijn vetheden door middel van hydrofobe banden vast aan XII; daar liggen ze met hun vette buikjes tegen elkaar aan, maar nu is het benatbare ruggetje van XI precies in de goede houding om een aantrekkelijk elektrisch patroon van ladingen te maken voor factor IX en calcium. Enzovoort.

Of, volgens de school van Seegers de factoren IX, X en trombine als onderdelen van een enkel molecuul, protrombine beschouwend (aangegeven door de worsterige omtrek in figuur 25), kunnen we zeggen dat het intacte protrombine door steeds hydrofobere moleculen wordt aangevallen, die er telkens stukken afbijten en tenslotte het hydrofobe hart zelf van protrombine, trombine namelijk, ontbloten.

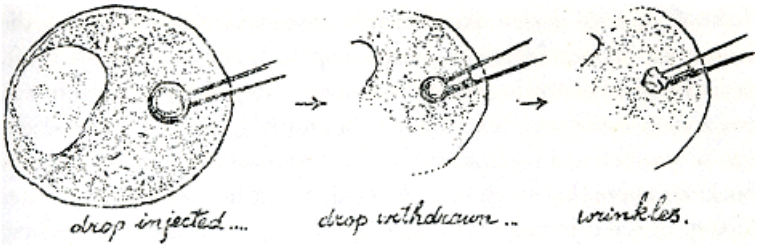
Ik had me zoiets al in 1963 voorgesteld, en gepubliceerd. Een paar jaar later werd ik door dr. Ratnoff opgebeld, helemaal vanuit Cleveland, Ohio; hij vertelde dat zijn gezuiverde Hageman-factor minder oplosbaar in water wordt als het geactiveerd is. Hij heeft namelijk een manier ontdekt om het zonder gebruik van een vast oppervlak te activeren. Dat klopte prachtig met mijn idee: minder oplosbaar worden, dat betekende waarschijnlijk ook meer hydrofobe groepen beschikbaar hebben. ‘Dat meen je niet!’ riep ik dan ook uit. ‘Ik meen altijd alles,’ antwoordde hij ernstig. En helemaal vanuit Cleveland, dat maakte het belangrijk genoeg om tenminste gedurende de eerstvolgende alinea's in mijzelf te geloven.

Nu weg weer van de zoogdierenstolling en terug de cel in. Daar zijn vijftig jaar geleden, en vooral twintig jaar geleden, wat mooie proeven binnen gedaan. Zo ongeveer:

1. Je kijkt door een microscoop naar een cel en prikt daarin met een heel fijne injectienaald, waardoor je dan een druppel olie langzaam midden in die cel inspuit; zorg dat de druppel aan de open punt van de naald blijft zitten en zuig er na een poosje wat van in de naald terug. Dan zie je de druppel eerst natuurlijk kleiner worden, maar dan, in plaats van nog kleiner te worden, begint hij te kreukelen.
2. Doe dit alles ook eens met een andere cel, maar bezeer die eerst ergens, niet op de plek waar je van plan bent de naald in te steken. Ditmaal zal je zien dat de druppel nauwelijks kleiner behoeft te worden of hij slaat al aan het kreukelen.
3. Nog eens dezelfde proef als in nummer 2, maar ditmaal wacht je een poos na de cel beschadigd te hebben; dan pas spuit je de oliedruppel in. Nu moet je heel wat van de druppel terugzuigen voordat hij rimpels begint te vertonen, meer zoals dat in proef 1 moest. Zie figuur 37.

Dit wordt allemaal ongeveer zo uitgelegd: in 1 werden allerlei meer of min apolaire celeiwitten geadsorbeerd op het vette oppervlak van de oliedruppel. Toen die werd teruggezogen en zijn oppervlakte

dus kleiner maakte, vonden de minst apolaire en de meest elastische van de geadsorbeerde moleculen het best om zich weer los te laten en zich terug te kronkelen in hun oude gedaante; weer met hun meest benatbare aminozuurgroepen om hun vette hartjes gevouwen gingen ze graag terug in de waterige wereld van het cellichaam. Tenslotte



Figuur 37.

werd de druppel zo klein dat de meest apolaire eiwitmoleculen-die welke zich altijd onherroepelijk binnenste buiten moeten keren als ze een waterafwerend oppervlak omhelzen-geen ruimte meer over hebben, tegen elkaar aangepakt worden, en vastgeklampt aan het oppervlak, kromtrekken en knakken, en kreukels maken.

In proef 2 veroorzaakte het kleine plekje schade dat je aanbracht, een verandering die meteen door het hele cellichaam werd voortgeplant; je verstoorde een nogal onzichtbaar ruimtegaaswerk van eiwitten, vetachtige stoffen en nucleïnezuurmoleculen, en veroorzaakte daardoor een inwendige motregen van de meest breekbare, apolaire eiwitmoleculen. Die werden dadelijk, toen je zo gauw je oliedruppel inspoot, aangetrokken door dat vette oppervlak, waar ze zich meteen binnenste buiten keerden en zich stijf uitstrekten, elkaar daarbij zo verdringend dat ze moesten knakken en de oppervlakte kreukelen, nog voordat die verkleind werd.

In nummer 3, tenslotte, had je zo lang gewacht na de cel beschadigd te hebben, dat al die arme vrijgekomen ‘apolaire’ eiwitmoleculen andere hydrofobe plekken moesten vinden in plaats van de afwezige oliedruppel, om zich aan vast te klemmen; vele zetten zich waarschijnlijk met hun vette buikjes tegen die van hun lotgenoten vast of raakten betrokken in het stollingsproces van de cel. Toen de oliedruppel eindelijk verscheen, waren nog alleen de onverschillige eiwitsoorten over om zich lusteloos op het olievlak neer te vlijen, en

toen je dat oppervlak kleiner maakte, lieten ze zich zonder gezeur los, rolden zich weer in hun oude natte gedaante op en doolden weg, de dode celwereld in. En de druppel kreukelde niet.

Waar huilde het gescheurde web in de cel zulke vette tranen vanals het dat tenminste deed? Misschien hielp de scheur wel, die je in het buitenste membraan van de cel gemaakt had. Want in het volgende hoofdstuk zal je zien dat celmembranen fosfolipiden bevatten; die moleculen hebben ieder een polaire kop zoals een vetzuur die heeft, maar dan met fosfor erin, en een paar lange, vette, apolaire staarten. Van een zootje fosfolipide-moleculen, in het water gesmeten, zullen dadelijk de staarten met hydrofobe banden aan elkaar kleven, en alleen het boeketje koppetjes zal elektrisch geladen naar het omringende water kijken. In een celmembraan zullen ze wel in een vlakkere dubbellaag moeten liggen, net zo als de dubbele lagen bariumstearaat op de ingedompelde voorwerpglaasjes van pagina 83. Je zou twee van die dubbellagen kunnen beschouwen als de sneden brood van een sandwich met de eiwitten van het membraan als belegging ertussen. Als je die dwars doorsnijdt, druipt niet alleen maar de belegging er tussenuit, de dubbellagen van fosfolipide vallen zelf ook uit elkaar, tot kleine holle bolletjes met dubbele of enkele wand. Die worden micellen genoemd, zoals ook de eenvoudige boeketjes die we daarnet beschreven. De eiwitmoleculen lijken zelf elk ook wel wat op micellen, met hun vette harten. Je kan je dus voorstellen dat twee micellen, waarvan één een eiwitmolecuul is bijvoorbeeld, elkaar naderen, en als het eiwit van de soort is die zich makkelijk binnenste buiten keert, zal het dat kunnen doen en zijn vette hart zal dan dat van de fosfolipidemicel door de zachte huid van koppetjes heen zoenen tot alle beschikbare hydrofobe groepen met hydrofobe banden aan elkaar geplakt zitten. Sommige fosfolipidemoleculen zullen daarbij uit hun micel wegbreken en zich de vette binnensten van andere eiwitmoleculen binnenwringen, die daar op hun beurt van opengaan.

Hoe toevallig datje mijn zigzagschema van het stollen bijna net zo kunt beschrijven. Telkens als daarin een pijl naar rechts gaat is daar een reactie die door vetzuur of fosfolipide geholpen wordt. En hoe toevallig dat factoren VIII en V, die volgens mij het meest ‘apolair’ zijn, doodgaan als ze eenmaal gereageerd hebben, net zoals de meest apolaire eiwitten in een cel, die na beschadiging van de cel zo kort zo actief zijn en dan sterven.

Er is een goedje te koop dat je uit praktisch allerlei onderdelen van dieren kunt extraheren. Het is een nogal gestorven mengseltje van fosfolipiden en eiwitten en we noemen het ‘tromboplastine’, want het is in staat, onder gunstige omstandigheden trombine uit protrombine te maken in minder dan vijftien seconden. Ik geloof dat het tromboplastine eigenlijk niet zo maar in de weefselcellen voorkomt maar dat het gevormd wordt in de paar seconden terwijl we het weefsel fijnmalen om ons extract te prepareren. Hoe kunnen die cellen dat dan zo vlug? Doordat ze niet alleen omgeven zijn met een membraan, maar ook inwendig doorspekt zijn met membraanplooien en blaasjes. Een speldeprik doorpriemt meteen hele stapels van die sandwiches. Als je in je huid wordt geprikt grijpen daar dus meteen miljoenen rampjes plaats: tromboplastine wordt gevormd, maakt met protrombine van het langskomende plasma snel trombine, waardoor de ook langskomende bloedplaatjes kleverig worden en de speldeprik klonterig volproppen. Dan beginnen de beschadigde plaatjes zich hun eigen afkomst van de ontplofbare trombocyten te herinneren: uit al hun membranen parelen hele ritsen fosfolipidemicellen die de stolling van het al half gestolde plasma rondom nog meer bevorderen-maar wel een beetje laat, het weefseltromboplastine had die stolling al een minuut geleden verzorgd. Wel hadden de plaatjes wat (meest apolaire) factoren V en VIII en fibrinogeen op hun oppervlak zitten, dat nu misschien nog actief vrijkomt, als mosterd na de maaltijd. Nee, vroeger, in de goeie ouwe tijd van miljoenen jaren geleden, en nu nog bij antiekere dieren dan de mens, ging dat allemaal anders. In degenkrabben bijvoorbeeld bevatten de trombocyten waarschijnlijk alle factoren die voor de stolling nodig zijn; maar degenkrabben zijn levende fossielen. In de zich meer ontwikkelende dieren begonnen steeds meer stollingsfactoren buiten de trombocyten om gevormd te worden en kwamen in opgeloste staat in het plasma terecht. Tenslotte, door de ene mutatie na de andere, werd zelfs het systeem waarmee de trombocyten de nodige ontplofbare gevoeligheid voor aanraking hadden bereikt, overgenomen door het plasma: factoren XI en XII. Onze weefselcellen intussen werden door hun eigen mutaties beziggehouden. Het tromboplastine dat die cellen tegenwoordig nog maken heeft dan ook een andere manier om ons protrombine om te zetten dan de manier die ons plasma zelf heeft ontwikkeld: tromboplastine werkt via factor VII, plasma niet. Zo

werd de kans om te blijven bestaan misschien wel het best voor die diersoorten waarin mutaties het minste conflict veroorzaakten tussen de stollingssystemen van weefsel en plasma.

Want alles muteert. Zelfs de schijnbaar onveranderlijke slungel fibrinogeen ondergaat de ene mutatie na de andere. Enige kennissen van me hebben de kleine peptiden die trombine van fibrinogeen afsplitst, voor verschillende diersoorten geanalyseerd. Ze konden toen voor gewervelde dieren een grafiek maken: verticaal afzetten welk percentage aminozuur-keten van die en die diersoort nog overeenkomt met de onze, en horizontaal hoeveel miljoen jaren geleden we denken dat die diersoort op de wereld verscheen. Je krijgt dan werkelijk een scheve lijn, en als je die doortrekt tot het denkbeeldige punt ‘nul percent keten hetzelfde als van de mens’, kom je terecht in de periode van, vermoedelijk, de allereerst verschijnende gewervelde dieren. De biologische conclusie uit dat wiskundige spelletje is dat pas bij de gewervelde dieren voor het eerst peptiden van fibrinogeen werden afgesplitst gedurende het stollen. Of die conclusie werkelijk logisch is, dat kan jij mij even goed vertellen als ik jou.

Een even theoretische grafiek is door anderen gemaakt, voor het ademhalingsenzym cytochroom C, een molecuul dat een beetje op hemoglobine lijkt, maar zo algemeen bij dieren en beestjes en zo voorkomend dat we bijvoorbeeld het percentage van overeenkomst kunnen berekenen tussen gist en mens. Die curve kunnen we dus helemaal terugconstrueren naar de tijd dat gist ontstond. En hetzelfde trucje kunnen we toepassen op de korte tijd dat hemoglobine tot nu toe schijnt te bestaan. Mens en gorilla verschillen bijvoorbeeld daar maar in drie of vier aminozuren; zo weinig dat er best op dit ogenblik kerngezonde mensen en gorilla's met elkaars mutaties rond zouden kunnen lopen. Maar zo'n verandering, alleen maar in zijn hemoglobine, zal geen gorilla daarover tot nadenken brengen, en zou alleen maar laten zien hoe verwant we zijn. Tussen de verste uitersten daarentegen: mens en vis, is het verschil ongeveer compleet en hebben de hemoglobines nog maar ongeveer een enkel aminozuur gemeen. Daar moet wel een heel lange tijd tussen liggen, want met elke mutatie neemt de kans toe dat de volgende mutatie gebeurt op een plek van het verantwoordelijke DNA waar al eerder een mutatie geweest is. Honderden miljoenen jaren moeten voorbij zijn gegaan tot eindelijk die ene sport van het DNA waarin nog nooit een verandering was

geweest, door een kosmische straal of zo geraakt werd. Volgens bijzonder ruwe berekeningen verlopen er tien à twintig miljoen jaren tussen twee mutaties.

Misschien is het je opgevallen dat eigenlijk alle mutaties waar ik het tot nu toe over heb gehad, verlies betekenden. Verlies van het vermogen, voortaan een eiwitsoort te maken zo dat het precies goed in zijn oude systeem kan werken. Miljarden jaren geleden waren we nog jong en groen. Zorgeloos maakten we suiker uit lucht en water. Toen kwam Witte Woensdag: mutatie! We verloren het vermogen om chlorofyl te maken, en moesten beginnen te bewegen, om andere wezens te vangen en op te eten die nog wel groen en zoet gebleven waren. Bleek maar bezig, leerden we zo te leven met onze nieuwe ziekte.

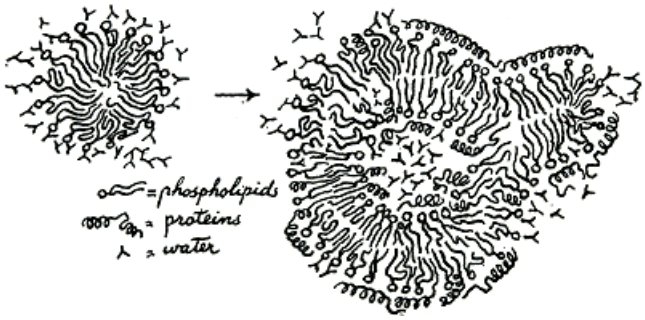
Dat vermogen, om ons aan te passen bij elke nieuwe erfelijke ziekte die ons overviel, moeten we al hebben gehad toen we nog maar enkele proteïne- en DNA-moleculen groot waren. Je weet nog wel wat er met Hb A gebeurde toen het Hb S werd: zijn moleculen begonnen zich tot lange kristalbundels opeen te pakken, alleen maar doordat hun nieuwe molecuulvorm dat verlangde. Misschien zijn we zelf ook wel zo opgegroeid in de hete, afkoelende valleien onder de oceaan, uit eiwitmoleculen die zich vasthechtten op precies de meest groeizame patronen van elektrische ladingen op gemengde rotskristallen, een kantwerk van geadsorbeerd proteïne kwekend met hydrofobe en waterstofbanden, aldoor muterend maar uit het ene na het andere ongeluk weggroeiend, intussen chaos vangend in onze mazen en daar orde van frunnikend, langsdobberende vetdruppels en fosfolipiden opsluitend en daar micellebellen van blazend die op hun beurt weer eiwit adsorbeerden en enzymen veilig in zich sloten.

Een zo'n micellebel met inhoud, die er misleidend eenvoudig uitziet, is de rode cel; en voorwaarts dus, naar het volgende hoofdstuk.

IV Rode cellen

Stel je een micel van fosfolipide voor. In je plasma. Daar drijft het rond, een zacht kluitje moleculen met al die vette staarten binnenin, en al die waterlievende kopjes buitenop, naar het plasmawater kijkend. Blaas de micel nu eens op met plasma, om er een ballonnetje van te maken. Nu heb je een nieuw oppervlak gemaakt: inwendig, en doordat de inhoud van het ballonnetje nat plasma is, moeten ook langs het inwendige oppervlak de fosfolipide-moleculen hun kopjes uitsteken en niet meer hun staarten. Een soort van dubbellaag moet ontstaan, en de plasmaproteïnen, met hun hydrofiele en hydrofobe groepen, kunnen aan al die rangschikkingen deelnemen, zodat het hele ding eruit kan gaan zien als in figuur 38 op min of meer dwarse doorsnede te zien is.

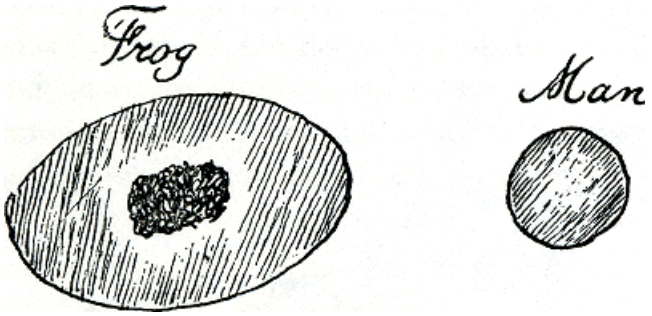
Daar heb je net zo ongeveer alles wat we van het rode-celmembraan afweten. Natuurlijk wordt het niet op zo'n primitieve manier gevormd. Trouwens, het heeft misschien wel een dubbele dubbellaag van fosfolipiden. Bovendien kan het niet erg egaal verdeeld zijn, want dan zou een rode cel bolvormig zijn en zouden de vette staarten een ononderbroken laag vormen die geen water zou doorlaten. Toch, zelfs uit de fijnste details van membraanstructuur die tot nu toe bekend zijn kunnen we nog niet verklaren hoe de cel zijn gekke vorm behoudt, water filtreert, natrium uit zich wegpompt of weghoudt en



Figuur 38.

kalium binnenhoudt, zorgt dat hij niet aan andere cellen vastplakt en toch zichzelf zo zacht houdt, dat hij week als vloeistof door je capillairen stroomt. Microscopisten, chemici, immunologen en reologen kunnen daarvoor wel modellen bedenken waarmee ze zichzelf bevredigen maar niet elkaar.

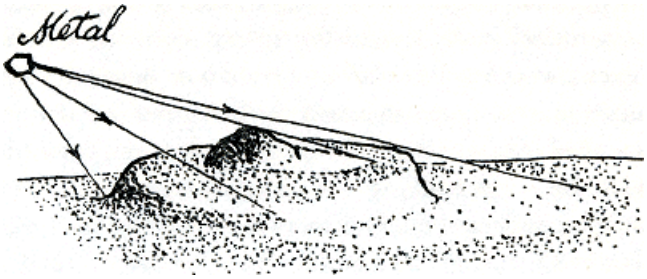
Ik beschouw nu mijzelf maar als een verbijsterde toekijker, maar al veel jaren voordat ik zelfs maar een eiwitmolecuul probeerde te naderen was ik al op een millimeter afstand van enige rode cellen geweest: als student, in Nederland, via een microscoop. Graag hield ik toen het gewebde koude voetje van een kikker vast, om door de microscoop naar zijn bloedvaten te kijken, de rode cellen langs te zien rennen in een kleine arterie, en om te proberen een enkele cel te volgen, hoe die bij een splitsing aangeland even aarzelde, een arteriole uitkoos, een langzame rit, een kronkelige capillair door die hem uitkneep van een schijf tot een cilinder, een kegel, een gek puntmutserig ding, en dan... opluchting! voort een wijder bloedvat in met ruimte om weer schijverig te worden, door de venules een vene in met levensgevaarlijke haast. Een kikker, zoals de meeste amfibieën, heeft grote ovale cellen met kernen. De onze zijn maar 7,8 micron in doorsnede (figuur 39).



Figuur 39.

Dat is niet erg groot, maar kort nadat ik in New Brunswick begon te werken leken ze al zo groot als een kwartje, van al het kijken. Later, toen ik in moleculaire structuur begon te denken, groeiden de rode cellen opnieuw en ze zijn nu ongeveer drie meter hoog en hoorbaar, hoewel nog even geheimzinnig als ooit. De elektronenmicroscoop helpt zowel de cel als zijn geheimen te vergroten. In plaats van lenzen gebruikt hij hoepels van elektriciteit waardoorheen elektronen vliegen in plaats van licht. Het veld dwingt de elektronen door een

brandpunt te gaan en door de meest transparante delen van je preparaat, dat zo een soort van geweldige schaduw werpt op een scherm. Ongelukkig genoeg mogen die elektronen natuurlijk nooit van hun rechte pad worden afgeleid, dus de ruimte rondom je preparaat is streng verboden toegang voor lucht en andere ronddolende moleculen.



Figuur 40.

In het vacuüm dat dan ook nodig is, moet je preparaat worden bekeken onder omstandigheden zo gezond als blootshoofds op de maan. Al het water is weggekookt en alleen de mummie van het eens zo sappig dun plakje is over. Zelfs dan is het vaak nog veel te ijl om een duidelijke schaduw te vormen. Er bestaat een mooie manier om het meer zichtbaar te maken. De gemummificeerde plak, of zelfs een afgietsel daarvan, wordt in een luchtledige ruimte gelegd, en laag aan de horizon daarvan wordt een klein stukje metaal gehangen als een nietig zonnetje. Dat wordt heet gemaakt zodat het metaalatomen uitstraalt in alle richtingen, ook laag en schuin tegen de mummie; vooral de ‘zonnekant’ van de dikste plekjes zal veel metaal opvangen, en die zelfde, uitstekende plekjes zullen lange schaduwen werpen waar ze het achterland beschermen tegen de metaalstralen. Als dit schuine bestuiven klaar is, wordt het ding in de elektronenmicroscoop gelegd, waar de tegenstelling tussen de voor elektronen ondoorzichtige metaallagen en doorzichtige ‘schaduwen’, vooral als negatieve afdruk gezien, een verbazend realistisch beeld vormt. Een dorre woestijn bij avond in vogelvlucht gezien, met in de ondergaande zon de verwrongen dingen door hun water achtergelaten. Hoe afschuwelijk alles verminkt is door de vreselijke droogte en het blikke licht-niemand kan dat nog zeggen. Het verdorde membraan van een rode cel zal op deze manier vol dikke schijfjes zijn, verschillend lijkend voor verschillende diersoorten. Waren dat eilandjes van platte micel-

len toen ze nog leefden? Misschien; dan is het ook in te denken hoe vetachtige stoffen zo goed in levende rode cellen kunnen binnendringen: door de hydrofobe centra van die micellen. Het zou wel leuk geweest zijn als we op zulke foto's ook poriën in zo'n membraan hadden kunnen zien, of kanaaltjes, die groot genoeg zouden moeten zijn om water door te laten maar niet bepaalde ionen of vooral moleculen. Onzin: zo simpel is de samenhang tussen vorm en functie nooit; dat zou even dwaas zijn als te verwachten dat de beweging van mensen hun huizen in en uit moet afhangen van hoe groot hun deuren zijn. We moeten uitvinden wat hun om te beginnen tot een bepaalde deur heeft geleid. De rangschikking van atomen langs de kromme ruggegraat van ieder molecuul membraaneiwit, en hun verband met de atomen in fosfolipidemoleculen en met de haren, kwasten, webben en knuppeltjes puur water die zich elke miljoenste seconde tienduizend keer vormen en weer vernietigen-dat zouden we allemaal moeten zien voordat we kunnen begrijpen waarom een natrium-ion heel andere avonturen over zijn tocht door een membraan heeft te vertellen dan een kalium-ion.

Functies van membranen

Sommige geleerden hebben het gevoel dat het de structuur van het membraan zelf is, die de structuur van het water dwingt, bepaalde stoffen in bepaalde richting te transporteren. Een rij watermoleculen, bijvoorbeeld, bij elkaar gehouden bijna zoals een magneet een hele keten spelden aan zich kan laten bungelen, zou in staat zijn een elektron door te geven van het ene naar het andere molecuul. Of tenminste, een molecuul zou zijn waterstofband verplaatsen en daardoor zou de volgende het ook doen, enzovoort, zoals een handdruk kan worden doorgegeven zonder dat ook maar een enkele hand het bijbehorend lichaam hoeft te verlaten. Een argument voor zo'n nogal passief transportsysteem is dat dode draden wol even goed het verschil weten tussen natrium- en kalium-ionen (wat toch heel moeilijk moet zijn) als levende (of misschien wel niet levende) membranen. Bovendien, zeggen die geleerden, als je aanneemt dat er werkelijk energie gebruikt wordt door het membraan voor transport, dan blijkt uit berekeningen dat voor zoveel energie in het membraan geen plaats is, en dat die zelfs niet in de hele cel aanwezig is. De meeste andere ge-

leerden kijken liever naar de tegenovergestelde bewijzen, dat er aan selectief transport gewerkt moet worden en dat het membraan moet blijven eten om in leven te blijven. Ze geloven dat er een actieve natriumpomp is, die het natrium de cel uitpompt als er te veel binnenkomt. Als je een rode cel uithongert door hem in een oplossing te stoppen zonder glucose, beginnen al gauw de verkeerde ionen de cel in en uit te lekken. Wat dat allemaal bewijst, of wie gelijk heeft, dat weet ik niet; wat mij betreft kan de waarheid wel in het midden liggen. Waarom bijvoorbeeld niet geloven dat er energie nodig is voor het handhaven van een overigens 'dood' membraan? In de wereld van moleculen wordt het wel eens wat moeilijk, of zelfs belachelijk, een principieel verschil te zoeken tussen het levende ding, en het dode dat daaruit is ontstaan.

Zelfs al is het dood, dan is het membraan toch beslist niet iets gewoons. Doe eens een druppeltje vers bloed op een voorwerpglaasje, en een druppeltje water ernaast, en bedek ze samen met een dekglaasje. Kijk dan door de microscoop waar de twee druppels elkaar raken en vermengd worden. Daar kan je de rode cellen zien veranderen: hun holle flanken beginnen te zwellen van het water dat de cellen opzwelgen, een beetje hemoglobine gaat al door hun opengesperde poriën naar buiten, en tenslotte zweven hun lichamen rond als kogelronde en toch lege, bleke blazen. Had je op tijd wat zout bij het water gedaan, dan hadden de cellen al gauw hun oorspronkelijke ingezogen schijfvorm herwonnen door hun teveel aan water weer te verliezen, en als je er teveel zout bij had gedaan, zouden de cellen zoveel water uit hun lichamen persen dat ze er kleine gekreukelde propjes van zouden worden, bezet met idiote stekels (figuur 41).

Figuur 41.

Ook deze walgelijke gebeurtenis kan je weer helpen door de te zoute oplossing met water te verdunnen: dan drinken de cellen zich terug tot de oude vorm. Doe er weer zout bij en de cellen zullen weer precies zo ineenkrimpen met dezelfde stekels op dezelfde plekken zelfs. De bedoeling van dit wrede spelletje is alleen maar dat we er conclu-

sies uit trekken. Welke? Misschien, dat er allerlei onzichtbare structuren zijn niet alleen in het membraan maar binnen in de rode cel, die hem bij het krimpen specifiek en zichtbaar verwringen.

Maar het is natuurlijk ook interessant dat zo'n rode cel, en elke andere cel, water opzuigt uit een omgeving die ‘wateriger’ is dan zijn binnenste, en water zweet als hij van binnen wateriger is dan zijn omgeving. Een antieke maar misschien wel handige manier om daarover te denken is: vergeet dat het water bestaat, en verbeeld je dat de daarin opgeloste stoffen rondzweven als de moleculen van een gas, en druk uitoefenen als een gas tegen het membraan. Die druk heet osmotische druk; je kan hem ook toniciteit noemen. Een oplossing van 0,85% keukenzout heeft ongeveer de osmotische druk die in onze cellen voorkomt en wordt daarom isotonisch genoemd. Daarin kan je de cellen dus een heel tijdje laten rondzweven zonder dat ze opzwellen of ineenfrommelen. Als je de vorige paragraaf in een wetenschappelijk taaltje wil uitdrukken, kan je zeggen dat rode cellen hemolyse vertonen in hypotonische, en crenering in hypertonische oplossingen.

Volgens een oude theorie is de toniciteit en zelfs in detail de samenstelling van zouten in ons plasma sprekend die van zeewater, of sterker nog, ons plasma zou nog het voortgeërfde zeewater zelf zijn. Slijmerig kropen we lang geleden uit de oceaan het land op, waar onze huid, zich verhardend tegen de zon, de droge lucht en de zouteloze regen, zich stevig sloot rondom het bitter zoute zeewater dat we binnen onze lijven uit de zee hadden meegesleurd. En nog altijd lopen we onze cellen te weken in dit namaaksel van een of andere voorhistorische Indische Oceaan. Dat is blijkbaar nog altijd goed genoeg. Wat hebben onze rode cellen daar dan op aan te merken? Want ze staan erop het kalium daaruit te verzamelen en het natrium terug te sturen naar de zee rondom ze. Is de scheve verhouding tussen hun elementen misschien nodig voor rode cellen om te kunnen werken? Niks hoor: hond en kat hebben juist een laag kalium- en hoog natriumgehalte in hun rode cellen, terwijl rat en konijn daarin zijn zoals wij. Het kaliumpeil van sommige schapen is hoog, van andere laag. Het is dus moeilijk, in het ingewikkeld gescharrel van het membraan met ionen iets van belang te zien. Wel schijnt er een samenhang te bestaan tussen de fosfolipide-compositie van de rode-celmembranen en de kalium: natriumverhouding van de celinhouden. Er wordt

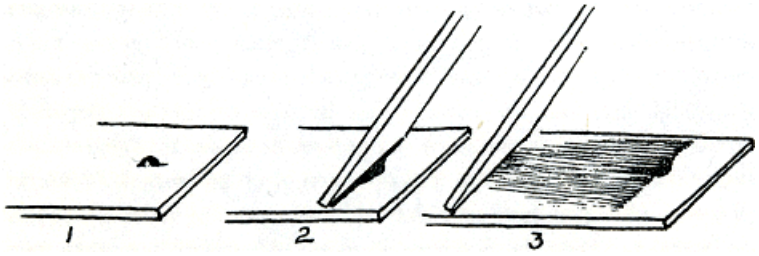
dan ook tegenwoordig veel in bekers vol verschillende zoutoplossingen geroerd die door lagen vet en fosfolipiden van elkaar gescheiden zijn. Alweer schijnt het membraan een dode uitdrukking van het leven.

Bloedgroepen

De onzichtbare structuur van het celmembraan is ook tot uitdrukking gekomen in vreemde ontdekkingen van bloedgroepen. Blijkbaar heb je een eeuwige drang geërfd om bij elke rode cel wat vettige en suikerige moleculen te maken, die waarschijnlijk met hydrofobe banden op de vette plekken van het rode-celmembraan vastplakken. Zo kan je behoren tot, bijvoorbeeld, groep O, A, B of AB, afhankelijk van de twee genen (een per ouder) die je georven hebt. A+A of A+O maken je tot groep A, B+B of B+O maken je B, A+B AB, en alleen van O+O word je O. Tegen de stof die je zelf niet maakt, vormt je trouwe maar stomme lichaam een antilichaam (een eiwit) dat je moet 'beschermen' tegen die vreemde maar volkomen onschadelijke stof. Volkomen goedgezinde rode cellen van een groep B-heer, getransfuseerd in een groep A-man, zullen onmiddellijk worden bekleed met het eiwit anti-B, zodat ze verstikt aan elkaar zullen plakken en hemolyseren; hun dode kleine lijven zullen de capillairen van 's mans nieren verstoppen tot het hele lichaam van A mee moet sterven, typisch het slachtoffer van een menselijk zinloze oorlog.

Het ABO-groep-systeem en nog enige andere zijn al zo goed bekend en zo makkelijk na te gaan dat ze tegenwoordig niet veel dergelijke ongelukken meer veroorzaken. Maar nog altijd worden er 'nieuwe' gevonden. Zoals de stollingsfactoren, worden ook de meest algemeen voorkomende bloedgroepen het laatst ontdekt. Want neem eens aan dat mevrouw Xippepaai, toen ze nog maar een eitje was, door een kosmische straal in een gen werd geraakt waar voordien nog nooit iemand geraakt was, en waar de eigenschap had gezeten die verantwoordelijk had moeten worden voor het maken van een bepaalde stof X (genoemd naar mevrouw Xippepaai, de enige die die stof juist niet maken kan). Mevrouw X is opgegroeid en getrouwd. Ze wordt zwanger. Het gaat best met dat embryo; door de vader gezegend met normale genen, begint het zijn eigen rode cellen te maken met X-stof erop (sorry hoor, die letter heeft niets met het X-chromosoom

te maken!). Kort voor zijn geboorte lekken een paar van die cellen of stukjes ervan door de placenta heen en komen in de bloedstroom van de moeder terecht. Terwijl die, bij wijze van spreken, aan de ene kant een normale baby geboren laat worden, maakt ze aan de andere kant antilichamen tegen de stof X. Een paar dagen later besluit het hospitaal om de gewone onbegrijpelijke reden, haar op te vrolijken met een transfusie. Haar bloedgroep wordt bepaald: haar rode cellen klonteren in serum van B-mensen, maar niet merkbaar in serum van A-mensen. In een beetje bloed uit een keurige fles vol A, veroorzaakt een druppel van haar serum maar nauwelijks een beetje geschift. Toevallig is het juist maandagochtend, en de knaap die deze bepalingen doen moet heeft een barstende hoofdpijn waardoor de hele wereld geschift lijkt. Hij vervloekt zijn ogen, zegent de fles bloed en de transfusie wordt begonnen. Al gauw krijgt mevrouw X rillingen: transfusiereactie! Gelukkig heeft ze verder geen bloed nodig, want het beetje dat ze al ontvangen had werkt net als een injectie dode bacteriën of zo die we zo nu en dan moeten hebben om onze produktie van antilichamen te versterken. Mevrouw X blijft dan ook nog een hele tijd ijverig anti-X maken, en haar serum of plasma zou nu duidelijk alle soorten rode cellen van de wereld aan het klonteren brengen behalve die van haarzelf. Nou ja, ze wordt beter, en twee jaar later heeft ze weer een kind. Ook dat lijkt eerst gezond, maar laat in de middag begint zijn huid wat gelig te worden, en het wit van zijn ogen, en het lijkt niet zo actief meer. Diezelfde laboratoriumknaap, sindsdien van de drank af, komt kijken en neemt wat bloed van het kindje. Een druppel doet hij op een voorwerpglaasje en strijkt hem uit met een ander glaasje, zo (figuur 42):



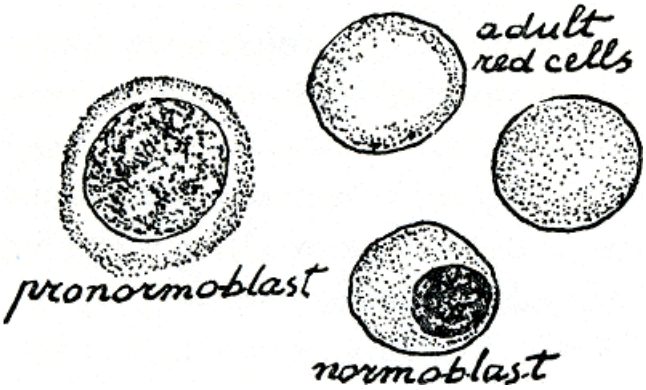
Figuur 42.

De rest van het bloed doet hij in een reageerbuisje. Teruggekomen in zijn lab, legt hij het uitstrijkpreparaatje dwars op twee ondersteunende staven boven een gootsteen en giet er een donkerpaarse vloeistof op: Wright's kleurstof, een mengsel van eosine (een rode zurige stof), methyleenblauw (een meer basische, blauwe stof) en methylalcohol. De alcohol breekt allerlei waterstof- en hydrofobe banden in de eiwitten van de cellen en het plasma waarop ze liggen uitgespreid, zodat ze vast worden en onoplosbaar in de druppels water die daarna worden toegevoegd. Nu hecht het eosine zich vooral vast aan het meer basische protoplasma van de cellichamen, en het methyleenblauw gaat vooral op de nucleïnezuren van de kernen zitten. Dan wordt het glaasje afgespoeld met water en onder de microscoop bekeken. De witte cellen zien er nu zacht roze of bleek paarsig uit met donker bruinblauwviolette kernen, de rode cellen oranjeroze, en tussen alles door ligt een fijn sproeisel van paarsgestippelde bloedplaatjes. Maar overal in het uitgestreken bloed van deze baby vindt de goed voorbereide laboratoriumwerker cellen die een heel speciale betekenis hebben, ronde cellen met grote ronde kern en grijs protoplasma die hij pronormoblasten noemt; als ik je nu ook nog vertel dat een normale rode cel vaak normocyt wordt genoemd, en dat ‘blast’ komt van een Grieks woord dat ‘spruiten’ betekent, dan kan je wel raden wat de naam van die cel betekent: een heel jonge overigens normale rode cel. Zijn juiste plaats is niet in het bloed maar in het beenmerg. Dan is er ook nog een soort cel die meer op een gewone rode cel lijkt, het ronde lijf al oranje-achtig en blijkbaar betrapt bij het maken van zijn eerste hemoglobine, maar nog steeds met een nu bijna zwart gekleurd, rond dingetje erin: de krimpende kern. Deze cel is een normoblast; het kleine zwarte bolletje was al klaar om de cel uit te glippen.

In het reageerbuisje intussen is het bloed gestold, het stolsel is samengetrokken en een geel, veel te geel serum eromheen wordt zichtbaar.

Wat is er allemaal met dit kindje gebeurd? Zoals het eerste, heeft ook hij van zijn vader het gen gekregen om X-stof op zijn rode cellen te maken, maar zelfs vóór hij een bevrucht eicelletje was, had dat oudere broertje zijn moeder met wat X-stof dragende rode cellen ingespoten-zoals je weet. En toen had die moeder ook nog die hele transfusie van normale, dus X-dragende cellen gekregen of misschien zelfs gekocht, zodat ze flink immuun was geworden tegen X. Toen

deze tweede baby zijn eigen rode cellen begon te maken begon de moeder daar meteen anti-X tegen te fabriceren in een woest oplaaiende oorlog tegen haar eigen inwendige kind, wiens nieuwe rode cellen met haar anti-X werden bekogeld, beplakt en verstikt zodra ze gevormd werden. Langzamerhand is het baby-beenmerg wanhopig geworden,



Figuur 43.

en in plaats van rustig volgroeide rode cellen het bloed in te sturen, probeert dat het nijpend tekort in te halen door steeds jongere cellen uit te storten. De lever, die tegen deze tijd al bereid had moeten zijn om de rode-cellenproduktie maar aan het beenmerg over te laten, is nog steeds op volle gang, en zelfs de milt, die al een half jaar geleden had moeten ophouden, gooit nog halfgare rode cellen het bloed in. Uit de door anti-X aangevallen en gewonde cellen barst intussen het hemoglobine dat nu moet worden omgezetin galpigmenten: bilirubine bijvoorbeeld, dat door de lever moet worden opgenomen om gal van te maken. Maar de onhandelbaar zware lading geel goedje maakt van het plasma waar het niet uitkan een bijna oranje vloeistof.

Nu zijn de doktoren werkelijk bezorgd, en laten de labknaap telkens wat bloed van de baby nemen om het bilirubinepeil af te roepen. Een specialist in de bloedbank staat al klaar: als de bilirubine boven een bepaalde concentratie stijgt, moet hij al het bloed van dit kind door een even grote hoeveelheid onschadelijk bloed vervangen-als hij dat ooit kan vinden.

Laten we aan dit verhaal maar een gelukkig en helemaal niet onmogelijk einde maken: het bilirubinepeil stijgt niet meer, begint dan te dalen, steeds minder kerndragende rode cellen zijn in de uitstrijkpreparaatjes te vinden, de baby wordt levendiger, en juist als moeder en kind klaar staan om naar huis te gaan, komt me daar een geleerde

uit de grote stad binnen en biedt het nu geheel straatarme vrouwtje duizend gulden voor een flesje van haar bloed, om daar spreeuwecellen mee te laten klonteren.

Meestal is het noch zo'n zeldzame groep, noch het A-B-O-systeem dat narigheid veroorzaakt, maar het Rh-systeem. Rh betekent Resusaap. Om alles maar niet zo ingewikkeld te maken als het is, zal ik alleen maar zeggen dat je Rh-positief bent als jij en de Resusapen eenzelfde stof op jullie rode cellen maken. Je kan dat makkelijk genoeg uitvinden: spuit een of ander beest in met Resusaperodecellen. Dan maakt dat beest daar antistoffen tegen en zal zijn serum niet alleen de cellen van Resusapen laten klonteren maar ook die van Rh-positieve mensen.

Schaam je vooral niet om alleen maar zo'n kleinigheid als een bloedgroepstof met wat apen gemeen te hebben. De gekste dieren hebben A-stof. Sommige planten hebben zelfs zoiets als A, en andere iets dat verdacht veel op anti-A lijkt. Mensen van Scandinavië en Australië hebben meestal A, Aziaten B. Wat moet dat nu wel betekenen? Ik heb er geen idee van. Wel zijn die bloedgroepmoleculen allemaal nogal klein. Best mogelijk dat ze uit een handjevol suikers, vetten, vaste voorwerpen en enzymen sneller en makkelijker gevormd worden dan andere moleculen. Als bacteriën dat vroeger al deden, en planten daar dan echte antistoffen tegen gevormd zouden hebben net als wij, dan is de diepe betekenis van de merkwaardige gelijkenissen misschien alleen maar dat planten en dieren aan gemeenschappelijke wetten gehoorzamen. Mens en plant, hand in hand.

Nou dan, tot zover het oppervlak van de rode cel, die gladde maar chemisch bonte buidel van bijna vloeibare vervormbaarheid en altijd weerkerende rare vorm, volgeplakt met misschien voor geen twee mensen dezelfde kleine zoete moleculen, die ionen herkent en eiwitten zo omhult dat ze binnen de buidel zestig maal langer kunnen leven dan in het plasma daarbuiten.

En zo komen we dus in de rode cel terecht.

Waar komen ze vandaan?

Juist was ik van plan een gezamenlijk tochtje door de rode cel te organiseren, toen ik bedacht dat ik je daarbinnen alleen maar een stel tegenstrijdige leugens zou kunnen laten zien. Misschien kan ik je be-

ter vertellen hoe de rode cel zo geworden is, ook al weet niemand hoe hij is.

Achteruit lopend, de jeugd van een rode cel in, door zijn geboorte heen het leven van zijn ouders in en zijn voorouders, verder terug waar ook het hele mensenlichaam eromheen jonger en kleiner wordt, een cel, terug door de ouders van die eicel en de voor-voorouders van alle zoogdieren, vallen we eindelijk achterover de nevel in waaronder het ontstaan van de wereld verborgen schijnt te zijn-een nevel van het verleden die niets dichter is dan de nevel van nu waarin de geboorte van elke cel elke dag is gehuld. Je kan een volwassen rode cel leren herkennen (en hem zelfs een gematureerde erytrocyt leren noemen) met je microscoop in een minuut, en het verschil tussen een normoblast en enkele verwarrende witte cellen leren in ongeveer tien minuten, maar het zal je dagen kosten voordat je een jonge pronormoblast hebt leren onderscheiden van een jonge soort witte cel (een lymfoblast), en experts hebben een heel leven nodig gehad om te leren dat nog jongere cellen gewoon niet uit elkaar zijn te houden. Of microscopen zijn daar nu eenmaal niet goed genoeg voor, óf alle bloedcellen stammen af van een primitieve troep voorvaderen, hurkend in ons beenmerg en allemaal aan elkaar gelijk op het tijdelijk toeval na, dat ze de ene dag wakkerschrikt om een of andere witte cel te baren, een week later om een nest pronormoblasten te werpen. In dat geval is het toeval zelf het geheimzinnigst, want het is zeker niet blind: elk soort cel wordt gemaakt naargelang de behoefte. Dat zieke kind, en elk mens met gezond beenmerg, reageerde op het verlies van rode cellen door meer rode cellen te maken, geen witte. Waarschijnlijk wordt de vorming van erytrocyten (erytropoiese) aangespoord door een bepaalde stof (erytropoietine) waar ik het later nog graag even over wil hebben. Eerst iets over verschillende manieren om het leven van een rode cel te volgen.

De pronormoblast is zo iets (figuur 44):

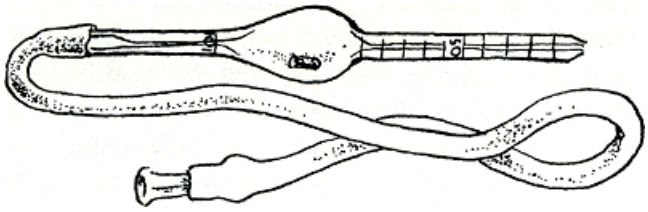
Figuur 44.

Zoals ik al zei, weinig protoplasma nog, en pas een begin van hemoglobinevorming. Meer en meer wordt dan, via kern-DNA en korreltjes protoplasma-RNA, hemoglobine gevormd, tot met de kern ook dat hele proces doodloopt. Wat overgeschoten nucleïnezuur-eiwitcomplex, een spookachtig spinrag, blijft nog even en vormt nog wat hemoglobine. Dat web kan met kleurstoffen worden gekleurd en de cel wordt dan een reticulocyt genoemd. Als je wilt weten of iemand anemisch is geworden doordat hij bloed heeft verloren of doordat hij te weinig nieuw bloed maakt, kan je een druppel van zijn bloed met zo'n kleurstof mengen en dan uitstrijken op een glaasje, en dan tellen hoeveel van zijn rode cellen op de duizend er reticulocyten zijn. Veel meer dan tien, dus meer dan 1 percent? Dan heeft de patiënt waarschijnlijk een normaal reagerend beenmerg en bloedt inwendig. Er zijn nog ruwere en toch behulpzame metingen die je op hem kunt doen. Neem wat van zijn bloed, doe er wat calcium-onttrekkend poeder (oxalaat bijvoorbeeld) of een druppeltje heparine (een lang molecuul, uit lever gemaakt) bij om stolling te voorkomen, giet het in een liefst nogal nauw stevig buisje, en centrifugeer het flink hard. Kijk daarna met een liniaaltje hoe hoog de kolom samengepakte rode cellen is en hoe hoog de kolom plasma die daar boven staat. Bij normale mensen moet de verhouding tussen die twee ongeveer 2:3 zijn; je kan dus zeggen dat onze rode cellen ongeveer veertig percent van al het bloed in beslag nemen, of, wetenschappelijker, dat de hematocriet ongeveer veertig percent moet zijn. Giet ook een afgemeten hoeveelheid verdund azijnzuur bij een afgemeten hoeveelheid bloed van de patiënt. Daarvan hemolyseren de rode cellen en wordt het vrijkomende hemoglobine een bruine smeerboel, waarvan je de bruinte kan vergelijken met een gekochte bruintestandaard of met een duurder doorlichtend apparaatje meten en omzetten in sterktewaarde van het oorspronkelijke hemoglobine. Nu heb je dus twee getallen: hematocriet en hemoglobine-concentratie van het hele bloed. Daaruit kan je dus ... berekenen; goed zo.*

Je kunt ook werkelijk tellen hoeveel rode cellen er zijn in een bepaald volume van 's mans bloed. In principe is dat heel makkelijk: Neem een ‘rode-celpipet’, dat is een glazen buisje met een gezwel dat

* *Als je tenminste ‘hemoglobine-concentratie, gecorrigeerd voor plasma als verdunning’ zei.*

een ongeveer honderd keer zo groot volume heeft als het steeltje, dat daarentegen een schaalverdelinkje rijk is, zo iets: (figuur 45)



Figuur 45.

Maak een rubber slangetje vast aan het onverdeelde uiteinde zoals op het plaatje, en zuig bloed van de patiënt op tot het 0.5 streepje. Die handigheid leer je in drie vloekvolle dagen. Veeg de buitenkant af (weer een dag voorbij vol ellende) en zuig een soort onschadelijke verdunningsvloeistof op tot het 101 streepje zodat de hele pipet nu vol 200× verdund bloed is (daar gaat de rest van je week). Meng de inhoud een tijdje; het rode kraaltje in het pipettebuikje helpt daarbij. Laat nu enige druppels naar buiten lopen, veeg weer de buitenkant af, en laat de volgende druppel een ‘telkamer’ vullen. Dat is een duur stuk glas, zo gemaakt dat vloeistof een bepaalde dikte heeft als die zich tussen het stuk glas en een dekglas verspreidt over een in allerkleinste ruitjes verdeeld oppervlak. Laat de cellen rustig op de ruitjes neerzinken en tel dan hoeveel cellen je ziet in een bepaald aantal ruitjes. Nu weet je oppervlak en hoogte van het 200× verdunde bloed waarin je nu ook het aantal cellen weet, en dan maar uitrekenen. Als die man normaal bloed heeft moet je ongeveer komen op vijf en een half miljoen per kubieke millimeter van het oorspronkelijke bloed; als die man tenminste kalm was en jullie leven niet al te hoog boven de zeespiegel, anders meer. Maar zelfs een volmaakte analist heeft altijd tien percent kans dat zijn resultaat bijna een miljoen hoger of lager uitkomt dan het juiste getal-en niet alle analisten zijn volmaakt.

Om zich aan die menselijkheid te ontworstelen kopen veel laboratoria tegenwoordig dure machines, voornamelijk nogal rechthoekige dozen die een monstertje bloed inslikken en dan uit een andere opening een gedrukt papiertje produceren, daarbij hun eigen fouten zowel als die van jou verbergend. Alleen door tijd te besparen geven ze je een groter aantal kansen om de waarheid te benaderen. En dan nog is

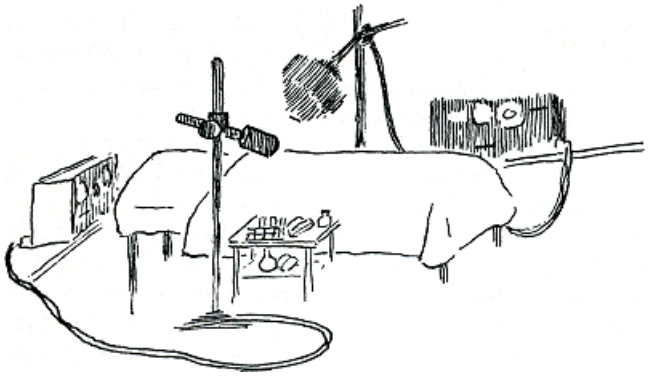
de verleiding groot om het aardigste getal te kiezen. Stel dat je met een druppel bloed drie tellingen doet en de resultaten zijn: 4,0; 4,1 en 5,2 miljoen. Denk je dan niet meteen: die 5,2 zal wel een vergissing zijn, want die eerste is bijna hetzelfde als de tweede? Of, even verkeerd, 'ik zal er nog eentje doen, als die dan toch dicht bij de 5,2 is neem ik maar het gemiddelde van alle vier'? Veel labs zijn helemaal niet streng met hun getallen of hebben zelfs geen tijd of zin voor meer dan een enkele waarneming. Veel onwetenschapppelijke medici geloven alleen in de juistheid van getallen die ze denken te begrijpen.

Maar goed; aannemend dat je metingen goed waren, kan je uit het hemoglobine-gehalte van het hele bloed, uit de hematocriet en het aantal rode cellen per kubieke millimeter, het gemiddelde volume en de gemiddelde hoeveelheid hemoglobine van een rode cel berekenen. Te kleine of te grote, te volle of te lege cellen hangen samen met allerlei ziekten (en lange woorden), en bijvoorbeeld met de haast waarin de cellen gevormd worden. Maar er zijn elegantere manieren om uit te vinden wanneer in de patiënt erytrocyten worden geboren en gedood, waarvandaan ze komen en waarheen ze moeten gaan. Een paar van die manieren heb ik in het Mount Sinai Hospital geleerd, voor ik terugkroop in mijn eigen kleine stollingswereld.

Brandend etiket

Zodra ik Mount Sinai inkwam werd ik voorgesteld aan een lange, lage kelder vol kamers, de meeste door machines bevolkt die ik nog nooit had ontmoet. Helgele huiveringen stroomden over de zwarte gladde gezichten van stralingtellende machines omlaag; dinosauriërs zwaaiden langzaam hun gietijzeren koppen rond; 'Danger! Radioactive!' stond er op de deuren, de kasten, de flessen; en dan waren er ook nog analisten die de gewoonste dingen deden op de ongewoonste manieren, tafels dekten met boterhampapier, gewone machteloos lijkende flesjes aanpakten met handschoenen die daarna moesten weggegooid in een bepaalde prullenbak, ieder gebruikt pipetje of reageerbuisje dadelijk weglegden of in een bak waar 'cold' of in een waar 'hot' (radioactief) op stond. Zelfs de patiënten werden hier behandeld alsof ze meer dan de gebruikelijke bijrol speelden. Een grote kamer stond ze te wachten met de gordijnen omlaag, een of twee telmachines al traag tikkend, en twee tamme dinosauriërs aan hun dikke

geïsoleerde slappe lijnen aan weerskanten van een onfatsoenlijk half opgemaakt bed neerstarend op de witte lakens. Naast het bed een klein wagentje waarop een onaantrekkelijke tentoonstelling van porties radioactieve ijzer-oplossing, een rek vol buizen en een stapel injectiespuiten was gereserveerd.



Figuur 46.

De hoofdpersoon van de eerste voorstelling die ik mocht meemaken bleek een klein vriendelijk oud vrouwtje te zijn in een kimono die niet in staat was het zwangerige van haar buik te verbergen. Ze kwam luisterend op met een dokter en een analiste tegen haar pratend: ‘Dus nou begrijp je alles toch wel hè liefie? Dat dit de hele dag zal duren?’ ‘Maar je hoeft niks te doen dan in bed liggen.’ ‘Ja, wij doen de rest wel.’ ‘Die machines gaan gewoon naar die grote gekke milt van je staan kijken; en naar je lever.’ ‘Om te zien wat die met je rooie cellen uitspoken. Want als je niet beslist moet, wat zou je me daar dan rondlopen met zo'n bakbeest in je buik, dat ze zeggen nounou en op die leeftijd nog, ja toch, dat is nergens voor nodig.’ Dat was eigenlijk wel waar: een milt die heel groot is en zelfs erytrocyten maakt kan meestal worden weggehaald zonder een gevaarlijke daling in het aantal rode cellen te veroorzaken. Maar in ieder geval was het belangrijk, ontstaan en vergaan van de rode cellen in zo'n patiënt te volgen.

Daarom gaven we het brave bebbetje een gemeten hoeveelheid radioactief ijzer (Fe_{59}); niet als een gewone oplossing, want een vrij

ijzer-ion kruipt gewoon door allerlei soorten oppervlakken heen, ook door die van de bloedvatwanden, en we zouden het helemaal uit ons oog verliezen tenzij het op tijd zou worden gegrepen door een heel bepaald, ijzergrijpend eiwit, transferrine geheten. Daarop vastgezeten zou het ijzer kalm meekomen met de bloedstroom. Voordat het werd ingespoten werd daarom het ijzerzout eerst een tijdje gemengd met een oplossing van gezuiverd, steriel transferrine. De dame was intussen naar bed gegaan, waar het ene monster zijn straalgevoelige hoofd tegen haar milt hield gedrukt, terwijl het andere ondier ernstig aan haar lever probeerde te snuffelen. De twee telmachines waarmee elk dier verbonden was, waren al lang bezig langzaam de ‘achtergrond’ te tellen: de zwakke radioactiviteit van een lichtgevend polshorloge hier, een atoombom daar, en van kosmische stralen overal die ons allen eeuwig en pijnloos vanuit de eeuwigheid doorboren.

Nu werd er wat bloed uit de linkerarm van de dame genomen; de naald moest in de vene blijven steken voor later en werd gekurkt en met plakverband tegen haar huid vastgezet. In een vene van haar rechterarm werd nu het radioactief ijzer-plus-transferrine ingespoten, daarna weer bloed genomen van haar linkerarm, niet alleen dadelijk maar ook met steeds langere tussenpozen na de ijzerinspuiting. Het bloed werd in buisjes gedaan waarop 30″, 1′, 2′, 4′, enzovoort werd geschreven. Die werden allemaal gecentrifugeerd, en een kubieke centimeter plasma van elk werd in een soort loden putje neergelaten. Daarin, door lood beschut tegen tenminste het zachtste radioactieve kabaal daarbuiten, telde dan een gevoelige bodem de activiteit van het plasma daarbinnen. De eerste buisjes plasma waren flink ‘heet’: de machine, afgesteld om bijvoorbeeld in totaal 10240 stralen te tellen en dan te stoppen en te zeggen hoe lang hij daarover gedaan had, was in enkele minuten klaar met de plasma's van vlak na de injectie. Maar plasma van het bloed dat ongeveer twee uur later was genomen, maakte dat de machine maar nauwelijks sneller tikte dan zonder iets; ook de rode cellen waren ‘koud’, zoals aldoor al. Het monster dat aan de milt stond te snuffelen werd daarentegen heel opgewonden: zijn telmachine ratelde vlugger en vlugger om ons te vertellen dat veel van het radioactieve ijzer in de milt was terechtgekomen.

In een andere kamer werd intussen een beetje bloed-van-vóór-haar-ijzerinjectie steriel met steriel natriumchromaat gemengd waarin het chromium-atoom radioactief was. De rode cellen slurpten toen

onmiddellijk dat brandend etiket op. Na een tijdje werd het chromium verder voor ze ondrinkbaar gemaakt (door er vitamine C bij te gieten), en daarna werden de cellen een paar maal in telkens ververste zoutoplossing gecentrifugeerd, gewassen heet dat; toen werd hun overgebleven en dus min of meer inwendige radioactiviteit gemeten en werden ze teruggespoten in mevrouws rechterarm. Kort daarna werd weer eens een beetje bloed uit haar linkerarm genomen en werd de radioactiviteit ervan gemeten. Denk je nu in dat een assistente met alle resultaten van tot nu bij je komt, en dat er ook nog andere metingen bestaan waarvan ik je al eerder vertelde. Wat kan je daaruit dan wijs worden?

Nou, je kunt uitrekenen hoeveel bloed de dame heeft. Want uit volume, hematocriet en radioactiviteit van het terug-ingespoten bloed weet je hoeveel volume rode cellen van hoe grote activiteit je hebt ingespoten. Ook hoor je de hematocriet van de dame zelf te meten, en je hebt daarnet ook de activiteit na die injectie gemeten, waaruit je kunt berekenen hoeveel de activiteit van de ingespoten rode cellen verdund is door in haar hele lichaam gemengd te raken met haar eigen onactieve cellen. Bijvoorbeeld, als je vijf kubieke centimeter rode cellen met activiteit *a* hebt ingespoten, en later haal je uit de gemengde dame vijf kubieke centimeter rode cellen (je hebt immers het plasmavolume weggerekend met die hematocriet) met activiteit van een honderdste *a*, dan moet haar hele bloedsomloop 100×5 kubieke centimeter rode cellen bevatten. Als haar hematocriet twintig percent is, moet ze honderd gedeeld door twintig, maal 500 ofwel twee-en-een-halve liter bloed bevatten. Dat is nog eens een heel wat nettere manier dan die van een paar honderd jaar geleden, toen al het bloed verwijderd moest worden om een vrij ruw idee te krijgen.

Tegen de tijd dat al die buisjes bloed genomen waren was de dag bijna vergaan en onze dame uitgeput. De volgende dag, en dagen, en toen nog één maal per week, werd bloed van haar genomen en daar de radioactiviteit van bepaald. Maar de getallen betekenden nu iets ingewikkelds: het mensje bevatte immers twee soorten activiteit tegelijk-van het chromium en van dat ijzer daarvoor. Hoe die uit elkaar te houden? Tegenwoordig kan dat bijna automatisch, met een soort filter die de twee elementen vanwege hun verschillende soorten straling kan scheiden. Maar in mijn tijd, twaalf jaar geleden, deden we dat anders. Elk radioactief element heeft zijn eigen halveringstijd.

Van een element dat een halveringstijd van 13,23 dag heeft, verliest elke willekeurige hoeveelheid in 13,23 dag de helft van zijn activiteit. Als je dus een mengsel van twee actieve elementen hebt is de snelheid waarmee dat zijn activiteit verliest afhankelijk van de verhouding tussen de twee elementen die elk hun eigen verzwakking bijdragen. Daarom konden we het best de activiteit van het damesbloed met het actieve chroom en ijzer twee maal meten, met een tussenpoos van een paar weken; onze wiskundige kon toen met behulp van een paar differentiaalvergelijkingen uitvissen hoeveel wat wanneer waarin.

Zo vonden we, dat op de dag na de inspuitingen, onze dame nog niets van ons ijzer in haar bloedsomloop had toegelaten, maar twee dagen later verschenen de eerste rode cellen met een actief ijzeretiket, daarna snel meer, terwijl al sedert de eerste dag het chroom, en daarmee waarschijnlijk de cellen die het chroom-etiket hadden gedragen, minder werden. Binnen korte tijd bereikte de ijzertelling zijn hoogtepunt en begon toen ook langzaam te dalen. Wat heb je hieraan? En aan de voorafgaande alinea's?

In ieder geval, als je voor dokter durft te spelen, kan je afleiden dat de milt rode cellen maakte, want die werd immers ‘heet’ van het ijzer en dat verscheen nog geen drie dagen later al in de rondstromende erytrocyten. Jouw beenmerg kan dat, tussen twee haakjes, even vlug. Dat het chroom zo kort na de injectie al begon te dalen kan betekenen dat het meteen gedeeltelijk van de ingespoten rode cellen afviel en ergens buiten het bloed verdween, of dat er meteen heel wat van de ingespoten cellen zelf stierven en ergens verdwenen. Dat zou ook geen wonder zijn, want we hebben zo maar wat van haar bloed, dat cellen van alle mogelijke leeftijd moet hebben bevat, bij dat chromiumzout in het flesje gedaan, en sommige van die erytrocyten waren dus waarschijnlijk al klaar om te overlijden toen we ze vingen; terug-ingespoten, deden ze dat dadelijk. Voor die ‘fout’ kan een correctie worden berekend; en natuurlijk ook voor het vanzelf zwakker worden van de ingespoten radioactieve elementen zelf. Nou dan, die geschiedenis van onze oude dame had een gelukkig einde (wat een idiote uitdrukking; ik bedoel alleen maar dat hij zich op een gelukkig ogenblik kan laten afbreken): min of meer dank zij onze resultaten kon de milt worden weggenomen en daar ging ze van vooruit. Ik geloof dat het overdreven orgaan meer rode cellen opvrat dan het maakte, en dat ze daardoor veel korter dan normaal bleven leven.

Hemoglobine en de levensduur van een rode cel waar bet in zit

Als je normaal bent, leven je erytrocyten ongeveer 120 dagen. Dat kan je ook zo zeggen: ‘elke vier maanden heb ik al mijn rode cellen verwisseld voor nieuwe’. Of (even uitrekenen; kijk het vooral na): elke seconde moet ik er twee miljoen maken, en vermoorden. Maar goed dat ons aantal witte cellen niet veel meer dan een duizendste is van het aantal rode cellen, want de witte leven waarschijnlijk niet veel langer dan een week. En elk vrij rondstromend eiwitmolecuul in ons bloed leeft maar enkele woeste dagen en nachten. En toch, als een erytrocyt eenmaal volwassen is en ophoudt hemoglobine te maken, leeft hij nog 115 dagen langer; de hemoglobine binnen in hem ook. Het moet daar een gezond leventje zijn voor eiwitten, in die cel. Daar zijn namelijk ook enige enzymen in, bijvoorbeeld die welke het celmembraan waarschijnlijk telkens moeten repareren. En er leeft er een, methemoglobine-reductase geheten, dat zuurstof wegneemt van hemoglobine als die zo nu en dan per ongeluk een zuurstofatoom chemisch bindt in plaats van gewoon alleen maar een beetje fysisch zoals het hoort-de zuurstof moet teder genoeg gebonden worden om aan omringende weefsels te kunnen worden afgestaan als die erom vragen. Je zou kunnen zeggen dat met al het hanteren van zuurstof, hemoglobine zich wel eens brandt en dan (methemoglobine geworden) moet worden genezen door het methemoglobine-reductase (reductie, het omgekeerde van oxydatie, is het wegnemen van zuurstof of het toevoegen van waterstofatomen); maar op den duur gaat de hemoglobine toch misschien wel aan de littekens van zijn brandwonden dood.

Best mogelijk dus dat de atmosfeer binnen de rode cel gezonder is dan daarbuiten, maar mechanisch gezien is hij zeker niet rustig; het arme ding moet zijn meeste tijd de complete ronde doen: hart-grote long-arterie-long-capillair (samengeknepen worden, zuurstof opnemen, koolzuur afstaan)-vene (normale vorm terugkrijgen)-hart (klap van een hartklep oplopen, misschien, en in ieder geval wild tuimelen)-aorta (maximum snelheid)-kleinere vaten-een of andere capillair (samengeknepen worden, koolzuur opnemen, zuurstof afstaan), alles in ongeveer drieëntwintig seconden. (Tussen twee haakjes, als je toevallig een konijn bent, is die omlooptijd maar zeven-en-een-halve seconde, maar wat voor zoogdier je ongeveer ook bent, het

kost je ongeveer zevenentwintig kloppingen van je hart om je bloed een keer helemaal rond te sturen; ook leven in het algemeen je rode cellen korter hoe kleiner zoogdier je bent. Dus misschien betekent dat: een rode cel kan maar een zeker aantal klappen van het hart, of een zeker aantal zuurstof|koolzuur-uitwisselingen verdragen.) Ook chemisch gezien kan je het leven in de erytrocyt nauwelijks loom noemen. Ik moet je wel even bekennen dat ik doodgewoon niet knap genoeg ben en op dit gebied niet genoeg weet om de juiste inlichtingen te verzamelen over alle kleine veranderingen die nodig zijn om het opnemen en afstaan van zuurstof mogelijk te maken. Als je er ook maar iets meer over wilt lezen, probeer dan vooral te beginnen met het stuk *The Hemoglobin Molecule* door M.F. Perutz in Scientific American, november 1964, blz. 64-76. Uit de combinatie van zijn werk met oudere en nieuwere artikelen heb ik deze indruk van al die gebeurtenissen:

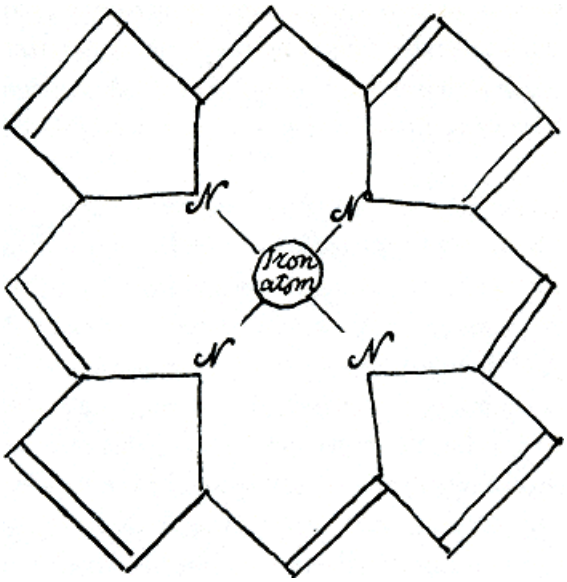
Neem aan dat we een bepaalde erytrocyt in de gaten houden, die op weg is naar een long. Daar, hij wordt in een longcapillair al uitgerekt tot een hoge puntmuts. Kijk nu eens naar een van die hemoglobinemoleculen in het steile deel van de muts: dat molecuul komt bijna helemaal tegen het membraan en dat membraan ligt allerdichtst tegen de capillairwand en dus vlak bij de lucht in de long. Kijk nu, desnoods, nog eens naar figuur 34. En stel je voor dat een schijf hemo aan een alfaketen (er waren vier ketens per molecuul, weet je nog wel: twee alfa en twee bèta, ieder met een hemogroep) toevallig de eerste is die door een zuurstofatoom wordt geraakt. Een watermolecuul daar vlak in de buurt, dat tot nu toe een tengere brug had gevormd via zijn twee waterstofatomen, laat onmiddellijk los, en een tweede hemogroep vangt een zuurstofatoom. Nog is het hele hemoglobinemolecuul niet merkbaar van vorm veranderd, alleen wat roder geworden. Maar nu, nog vlugger, wordt de derde hemogroep door een zuurstofatoom ontdekt, en nu wijken de twee bètaketens iets uit elkaar-daarbij geholpen door de alfa's-waardoor de vierde hemogroep op een of andere manier een paar honderd maal makkelijker voor zuurstof te vinden wordt dan hij eerst was, en daar komt dus het vierde zuurstofatoom al aan en omhelst hem. Intussen heeft het hele molecuul niet stilgezeten. Zowel het gewring van de rode cel gedurende de ruwe rit als het voortdurend gebibber dat zo typerend is voor alle warme moleculen, heeft ons rode kereltje dieper en dieper

de cel in gedragen, waar het minder zuurstofrijke vriendjes ontmoet en snel wat uitwisselt. Hoewel dus de hele celinhoud zo dik is als een gekleurd kristal, reist zuurstof er sneller doorheen dan door helder water.

Intussen heeft het hemoglobinemolecuul ook koolzuur (CO_2) losgelaten, en dat heeft zich gecombineerd met een molecuul erytrocytenwater. Daardoor gebeuren allerlei ingewikkelde dingen, ionen vliegen heen en weer door het membraan en dan vangt een natriumatoom, buiten de cel gehouden of gegooid, het CO_2-molecuul chemisch op. Het koolzuurmolecuul dat tenslotte in je longblaasjeslucht terechtkomt, hoeft helemaal niet hetzelfde te zijn als het molecuul dat we van de hemoglobine af zagen vallen. Intussen is de rode cel in een wijder vat geraakt en ontspant zich tot de ingedeukte schijf die hij zo graag is. Sneller en sneller door steeds wijdere vaten, draaikolken, waarachtig weer veilig het hart door, en tenslotte weer langzamer en door nauwere banen, een capillair van de linkerduim in. Houd weer eens een hemoglobinemolecuul dicht bij het celmembraan in de gaten, waar het bijna de wand van het capillair en de zuurstof-arme wereld daarbuiten kan aanraken. Het geeft een enkel zuurstof-atoom af naar die wereld, en meteen naderen zijn twee bètaketens elkaar, waardoor het om een of andere reden makkelijk wordt voor het volgende zuurstofatoom om ook van zijn hemoschoteltje los te raken. CO_2 kan dan worden opgenomen, enzovoort.

Als dat allemaal driehonderdduizend keer gebeurd is, beginnen de dingen in de cel te vervallen. Er is wat water weggeraakt: de cel is zwaarder van soortgelijk gewicht geworden. Zijn membraan is chemisch van gezicht veranderd, en daarbinnen in zijn lichaam kunnen een hoop dingen verkeerd zijn gegaan. Misschien hebben te veel hemoglobinemoleculen zich aan de zuurstof gebrand, zijn in methemoglobine veranderd en worden niet meer op tijd door de methemoglobine-reductase, zelf ook al een beetje ziek, gered. Het slecht onderhouden membraan wordt teder, zo teder dat het alle fut verliest: poriën gaan overal erin open, stervend zweet het hemoglobine en een hele menigte seniele eiwitmoleculen. Eindelijk in het plasma, geniet elk hemoglobinemolecuul maar een korte vrijheid; dan wordt het gegrepen door een speciaal op hem loerend eiwit: haptoglobine, en aangevallen door een troep enzymen. Die breken de alfa- en bètaketens in stukken, en de stukken in losse aminozuren. De vier hemo's,

ieder eerst lijkend op een plat bloempje (figuur 47), worden opengemaakt, elk wordt een snoertje bloemblaadjes met fantastische kleuren: de galkleurstoffen, voor de lever om als gal te gebruiken. Uit elk hemobloempje wordt het hartje van ijzer door transferrine weggepikt en teruggebracht naar het beenmerg, voor zijn reïncarnatie in een nieuwe rode cel.



Figuur 47.

Uit sommige advertenties heb je al geleerd dat niet al het ijzer terugkeert. Je verliest wel wat, want soms moet je iets eten waar ijzer in zit. Hoe weet je wanneer? Als het zoekgeraakte ijzer ergens in een riool is weggedreven kan het je dat niet meer toeroepen; ook veel zoekrakende onderdelen van de erytrocyt zelf hebben misschien geen stem. Als je een gesloten systeem was, zou zo'n afbraakprodukt voldoende waarschuwing voor je beenmerg zijn: zoveel cellen komen van hun dood vertellen, zoveel nieuwe moeten er worden gemaakt. Maar je bent niet gesloten; de buitenwereld laat je alleen maar leven zolang je er op reageert. Als een of ander ongelukje je aan het bloeden brengt, verlies je een hoop gezonde rode cellen die voor je beenmerg geen boodschap meer kunnen achterlaten. Nee, als werkelijk het zuurstoftransport de grootste taak van de erytrocyten is, dan moet het verzoek van je buitenwereld om meer rode cellen eigenlijk een verzoek zijn om meer zuurstoftransportmiddelen, en elk weefsel dat

bij het minste zuurstofgebrek ongerust genoeg kan worden om een of andere alarmstof te maken, een soort beenmerg-prikkelend hormoon, zou goed genoeg zijn om als rodecellen regelaar te dienen. En waarachtig, het is gebleken dat de nier zo'n weefsel is; bij gebrek aan zuurstof maakt hij een stof die erytropoietine wordt genoemd. Als je lichaam een tijd harder moet werken, of je hart wil niet hard genoeg je rode cellen rondsturen, of als je de bergen ingaat en de dunne lucht in, dan maken je nieren naar zuurstof snakkend meer erytropoietine, en al gauw verschijnen meer reticulocyten in je bloed, en de concentratie rode cellen in je bloed neemt toe tot je nieren weer gelukkig zijn.

Dat is maar een deel van het hele erytrocytencontrolerende systeem. Er schijnen enige stoffen te bestaan die bepalen hoe gauw de al voltooide rode cellen uit je beenmerg kunnen worden losgelaten, het bloed in, en uit sommige proeven is op te maken dat je hersens de stroom van reticulocyten uit je merg aan en afkunnen zetten.

Zo'n heel complex van opgewonden regelingen en regelingen van regelingen geeft de indruk dat het voor ons leven belangrijk is, sommige dingen (zoals zuurstoftoevoer) zo constant mogelijk te houden. Net zoals het lot van de soldaat is, te vervallen van veldslag in verveling en van verveling weer in veldslag, alleen maar om het leven van de thuiszittenden zo eentonig te houden als ooit. We moeten vol zitten met dergelijke regelende systemen; ‘negative feedback systems’ worden ze hier genoemd. Minder zuurstof-maakt meer erytropoietine -maakt meer rode cellen-maakt meer zuurstof-maakt minder erytropoietine. Te ver voorover staan-maakt reflex via ruggemergmaakt verder achterover hellen-maakt enzovoort. Daar sta je dan, trots en onomkegelbaar, hoop je. Als je te zachtjes praat zeggen je knorrige hersens dat je harder moet praten, en altijd dat je zo moet praten als je gisteren deed, en jezelf moet herkennen, zoals ook je handschrift herkenbaar en dus nogal onveranderd wil blijven. Eerlijk gezegd weet ik niet welke dingen van belang zich handhaven door constant te blijven. Voor een gelukkig huwelijk zal het wel nogal nodig zijn dat de man meer dan een paar minuten lang op zichzelf kan blijven lijken, maar wat het essentiële van hem is waarin geen verandering toelaatbaar zou zijn-daar heb ik geen idee van.

Als we aannemen dat het meest algemeen constante ook het meest belangrijke is, dan behoren we tussen de verschillende waarden van

dingen voor heel verschillende diersoorten vergelijkingen te maken. Bijvoorbeeld, geiten hebben ongeveer achttien miljoen rode cellen per kubieke millimeter en jij vijf miljoen, maar jullie hematocrieten zijn bijna hetzelfde; zij dertig, jij veertig percent. Dat komt doordat de geirecellen veel kleiner zijn dan de jouwe. De meeste zoogdieren hebben een dergelijke hematocriet; als je dus denkt dat constante waarden belangrijker zijn dan veranderlijke, dan kan je zeggen dat de doorsnede van de gemiddelde rode cel niet zo belangrijk is als de hematocriet. Dan vind je het misschien ook leuk te weten dat voor verschillende zoogdiersoorten de doorsnede van de gemiddelde rode cel meer verschilt dan de dikte, en de absolute hoeveelheid hemoglobine per rode cel meer varieert dan de concentratie (hoeveelheid per volume) in de rode cel (maar die concentratie is misschien alleen maar zo constant omdat hij nu eenmaal fysisch gesproken niet hoger kan). Wat die hematocriet betreft: best mogelijk dat een van meer dan 50% het bloed onmogelijk dik maakt; stakkertjes die door een mutatie geboren zouden worden met nieren of beenmerg die zo'n hoge waarde verlangen, zouden dan piepjong aan hartverlamming sterven.

En wat de dikte van een rode cel betreft: best mogelijk dat fosfolipide-eiwit-cholesterol combinaties, die membranen moeten bouwen, alleen maar een bepaalde kromming van de erytrocytenrand kunnen maken of verdragen. Het is zelfs best mogelijk dat veel grotere structuren van dierenlichamen in het algemeen beperkt zijn tot niet al te rare grondvormen, doordat er beperkende moleculen in voorkomen die door hun moleculaire vorm zelf beperkt worden.

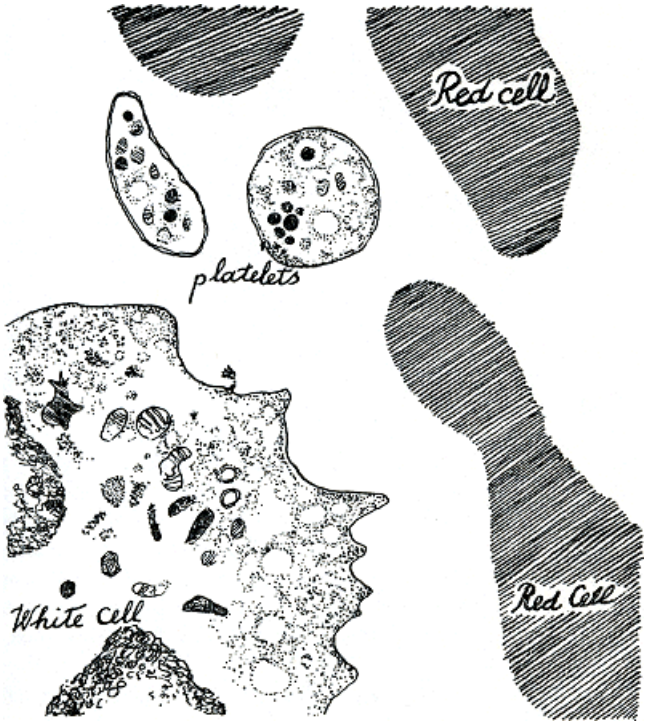
Daarmee komen we terug op een vraag iets voor het eind van hoofdstuk II: is de algemene gedaante van (bijvoorbeeld) hemoglobine meer belangrijk dan de atomen waaruit die is opgebouwd? Eist zijn vorm een bepaald soort vervoermiddel: de rode cel? En wordt zijn vorm zelf al bepaald door de manier waarop de hemo's moeten worden vastgehouden? Het is wel merkwaardig dat onze spieren een rode kleurstof hebben die myoglobine heet en precies zo gevormd is als de bètaketens van hemoglobine; en nog merkwaardiger dat hier en daar in het dierenrijk de gekste beesten te vinden zijn die hemoglobine maken. Andere maken weer heel andere zuurstofgrijpende pigmenten, maar alleen onder die-zoals bijvoorbeeld de worm Thalassema-welke echt hemoglobine maken, vind je de beesten die ook de

rode cellen kunnen maken om die hemoglobine in te stoppen. Dus misschien dicteert de vorm van het molecuul werkelijk wel in wat voor vehikel het wil reizen.

Als je omkijkt naar het verleden zie je niet gauw een beest zo actief als jij, dat toch in staat is alles te doen zonder rode cellen om zijn hemoglobine mee te beschermen. Er leven wel ijsvissen in de zuidpool, in water van twee graden Celsius; bijna bewegingloos liggen ze daar de dikke suspensie van levend voedsel rondom door hun geweldige bek op te zuigen. Zij hebben geen rode cellen en helemaal geen hemoglobine, hun lijven zijn wit, en de zuurstof doodgewoon fysisch opgelost in hun plasma, daar hebben ze op die manier genoeg aan. Iemand heeft uitgerekend dat wij mensen zestig maal meer dan ons gewone plasma nodig zouden hebben om daarin de hoeveelheid zuurstof in op te lossen waar onze rode cellen nu voor zorgen. Maar van al dat plasma zouden we dan driehonderd pond meer wegen. Maar om dat rond te sleuren zouden we dan drie maal zoveel zuurstof nodig hebben. Maaaar... dan moeten we toch maar dankbaar zijn voor onze rode cellen.

V Witte cellen

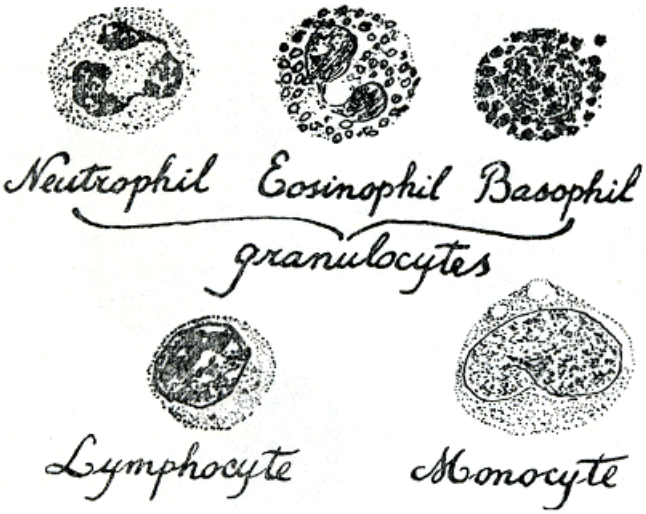
Als van een bonk kunstmatig hardgemaakt bloed een heel dun plakje wordt gesneden, dat dan alle beledigingen en vernietigende wreedheden ondergaat waarmee we zijn fijne structuur proberen te bewaren, dan zullen elektronenmicroscoop-foto's daarvan de rode cellen laten zien als donkere dorre eilanden verstijfd asfalt in een woestijn. Bloedplaatjes daartussendoor gezaaid zien er dan uit als bloemen vol verfijndheden. En zo om de vijfhonderd rode cellen vind je dan een



Figuur 48.

perk vol kralen en kant. Dat is een leukocyt, een witte cel. Daar zie je in figuur 48 een stukje van. Zelfs in een primitief uitstrijkpreparaat, gekleurd met Wright's kleurstof zoals in het vorige hoofdstuk, en door een doodgewone microscoop bekeken, springen de onaangesneden witte cellen van bontheid je oog in, zoals ze opbloeien in het saaie veld vol dofrode kleipannekoeken, de rode cellen.

Vijf soorten witte cellen kan je in zo'n eenvoudig preparaat makkelijk leren onderscheiden (figuur 49). Drie daarvan horen tot één gezin: de granulocyten, want hun protoplasma (alles van binnen behalve de kern dus) ziet er, onder een vergroting van duizend maal, zo korrelig uit als onvergroot griesmeel of rijst zelfs. Als dat griesmeel zich grijzig

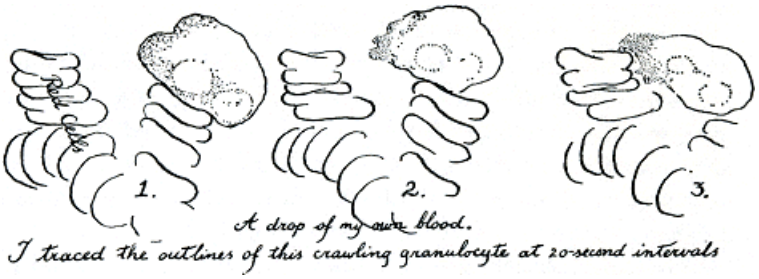


Figuur 49.

paars heeft laten kleuren, een neutraal mengsel dus van het basisch blauw en het zure rood in de kleurstof, dan heet de cel een neutrofiel. Zijn de korrels groot en hebben ze zich met het eosine rood gekleurd, dan heet de cel een eosinofiel. En een cel vol grove, blauwzwartig gemaakte korrels heet een basofiel. Alle granylocyten hebben nogal gek gevormde, hier en daar ingesnoerde kernen, vooral de neutrofielen; ze worden daarom wel eens polymorfonucleaire granulocyten genoemd.

Je zult ook lymfocyten zien, cellen met nogal ronde donkere kernen, en een enkele monocyt, die meer lijkt alsof hij van platgedrukt, fijn doorzichtig schuim is gemaakt. Als het preparaat netjes ge-

maakt is zullen al die cellen, keurig van elkaar gescheiden, er zo rond en plat uitzien als beschilderde bierviltjes. Laat je niet belazeren. In een druppel vers bloed, met de fasemicroscoop bekeken, kan je bijvoorbeeld een gewone granulocyt eerst rond zien rollen als een glazen knikker, maar na een tijdje zal hij op het glas gaan zitten. Dan, alsof



Figuur 50. Een druppel van mijn eigen bloed. Ik heb de omtrekken van deze kruipende granulocyt om de twintig seconden over getrokken.

hij eindelijk op zijn gemak is, zal hij beginnen rond te tasten: een heldere blaar zal ergens uit zijn flank komen, wat blijkbaar waterig geworden protoplasma zal die vullen met wild dansende spikkeltjes die dan weer trager worden wanneer de vloeistof rondom zich weer verdikt tot cellevlees. Weer een blaar, misschien een lange in dezelfde richting, en daar vult hij zich al weer op en wordt de cel een vaas, een weke knots die de vreemd toeschietelijke kern uitrekt tot een parelsnoer van drie parels. Dan, misschien door iets waaraan hij snuffelde geschrokken, krimpt hij zo plotseling als zijn stroperigheid dat toelaat ineen, een slordig spoor van uitgesmeerde protoplasmastaart achterlatend dat later als een balletje samentrekt en wegzeilt. Of, als een grazend konijn (figuur 50), kan hij zijn voorkant rondsnuffelend steeds verder van zijn achterwerk laten afdwalen dat dan tenslotte in een trage sprong moet meekomen. Net als kleine kinderen zitten dus deze witte cellen alleen maar zoet stil totdat ze aan een nieuwe omgeving zijn gewend; zodra ze zich thuisvoelen worden ze wild. Binnen jouzelf zou het gedrag zelfs van een zichtbaar gemaakte witte cel onmogelijk zijn te voorspellen. Meegesleurd in de bloedstroom maken de meeste zich zo klein mogelijk, dus bolvormig; maar zodra ze door iets worden aangetrokken gaan ze erbij zitten en beginnen ze te kruipen op een manier die typisch is voor elke soort cel. Er wordt hard in

laboratoria gewerkt om uit te vinden wat zo aantrekkelijk is voor welke cellen en waarom. Straks kan ik je iets vertellen over de geraffineerde smaak van de kleine ondiertjes.

Uit mijn eigen, heel geringe werk op dit gebied heb ik toch wel één ding geleerd: dat van het zichtbaar maken, een witte cel, net als een eiwitmolecuul, volledig verandert. Hij zal zich buiten ons lichaam gedragen volgens de wetten van de wereld die we hem voorzetten: in een lichtbundel gevangen tussen platen glas of plastic, of, slachtoffer van onze gemeenste fout, vermoord en geverfd en gebalsemd. Het is geen wonder dat zelfs dan de cel nog mooi is om te zien. Hij was door de natuur gemaakt, en ook dood gehoorzaamt hij nog aan onzichtbare wetten van de natuur, zoals alle schoonheid. Zoals in elk goed kunstprodukt, is er zoveel werkelijkheid uit hem weggelaten dat het overschietend skelet mager genoeg is om te kunnen worden bewonderd en eenvoudig genoeg om ons wijs te maken dat we het kunnen begrijpen. De zotste vooroordelen kunnen door die versimpelde geverfde cellen worden verwekt. Ik kan nooit laten de hoekige korrels in de basofielen, zo erg donker gekleurd, keihard als gebroken kiezels te zien; en de gladde korrels in de eosinofielen, zo oranje, zo zuigjesachtig kan ik me niet anders dan zuur voorstellen in plaats van basisch. Als we maar eens dichter en dichter bij een druppel bloed konden komen, en desnoods daar kleiner en kleiner bij worden, hoeveel zou er dan overblijven van zijn eens zo kennelijk bloederige eigenschappen? De uitwendige druppelvorm verdwijnt zodra we binnenkomen, zijn kleur wordt eerst bleek geel en dan, dieper binnen, wordt het door alle rode cellen gefilterde licht weer roder. Maar dan, nog kleiner geworden, voelen we de natheid rondom ons verdwijnen en glippen we tussen de watermoleculen door. En dan verliezen zelfs de wanden van rode en witte cellen hun vastheid en gaan voor ons open als kraalgordijnen, om ons te tonen dat die oude werkelijkheid der dingen, eens zo standvastig van elkaar gescheiden, niets anders was dan een onhandige en onscherpe tijdopname van een wilde en onbegrijpelijk ingewikkelde dans. Het is al erg genoeg dat we niet kunnen zien hoe klein de belangrijke dingen zijn; maar het is nog erger dat we ze helemaal niet kunnen zien omdat ze daarvoor te kort duren. Konden we een miljoen maal een miljoen maal sneller kijken, dan zagen we het water als een wereld van doorzichtige groeiende en brekende dingen rondom dingen. Maar nee, we zien niets dan een

veeg, een film waarvan alle foto's tegelijk in onze trage ogen terecht lijken te komen; een langzaam dood gemiddelde voor onze langzame, lang levende hersens. Zelfs voor een klein, kort levend virusdeeltje is een mist van een minuut een leven lang vol droge en kletsnatte seizoenen.

Ik hoop dat ik je met deze lange alinea heb voorbereid voor een toch wel allerduidelijkst mysterie waar ik in het vorige hoofdstuk omheen heb gepraat: hoe komen de nieuw gevormde cellen, buiten het bloed geboren, ooit in dat overal afgesloten systeem van bloedvaten terecht? Eenmaal daarin gevangen, zullen de meeste rode cellen niet ontsnappen tot ze zich kapotgestorven hebben. Zelfs de meeste eiwitmoleculen kunnen of willen niet door de bloedvatwanden heen. Maar het geweldige lijf van een neutrofiel glipt erdoor zonder maar een spoor van lekkage achter te laten. Het kost mij de minste moeite om in zo'n voldongen feit te geloven als ik mij verbeeld er zo dicht bij te zijn dat ik moleculen aan het werk kan zien. Dan kan ik mij bijvoorbeeld indenken dat speciale eiwitmoleculen samen met de gerangschikte membraan-fosfolipiden van zowel de neutrofiel als van een paar endotheelcellen in de bloedvatwand zich werkelijk als kraalgordijnen gedragen. Dat van de een zou zich kunnen uitspreiden over, of zelfs eventjes vermengen met dat van de ander. Zolang de lichaamsmoleculen of moleculaire complexen van ieder zijn eigen gordijnpatroon maar blijft herkennen, kunnen twee cellen zonder hun identiteit uit het oog te verliezen behoorlijk intiem zijn. Het membraan van de ene cel zou zelfs wel om dat van de andere heen kunnen kruipen, en tussen twee endotheelcellen zouden de membranen een soort van ritssluitingachtig oppervlak kunnen maken, waarin tijdelijke gapingen door wriemelende leukocyten zouden kunnen worden gemaakt en verplaatst, zodat de vaatwand zich achter ze sluit als een oerwoud waarin zelfs een olifant spoorloos wegtrekt.

Eigenlijk is van het witte-celmembraan weinig bekend. Het protoplasma is zoveel dikker en zo vol mooie delicate voorwerpjes dat het veel meer onderzocht is. Daarin zijn dan ook stoffen, enzymen vooral, gevonden die typisch genoeg zijn om hun gastheercel te onderscheiden. Maar zolang we niet goed weten waar en wanneer zo'n enzym in zo'n cel actief is-en dat soort onderzoek is nog erg jong-is het catalogiseren ervan zoiets als alle werkwoorden uit een boek halen en op een rijtje zetten. Actie zonder betekenis.

Maar ik mag je ook niet de indruk geven dat alleen het onzichtbaar kleine detail iets van de celfuncties kan vertellen. Zelfs doodgewoon tellen, om te zien wat voor soort cellen waar en wanneer verschijnen, moet ons iets vertellen. Hier dus in het kort een beschrijving van dat soort primitieve techniek.

Witte cellen tellen

Het moeilijke van witte cellen tellen is dar er vijfhonderd tot duizend maal meer rode cellen zijn. Gelukkig hemolyseren die (figuur 41, weetje nog wel) onder de juiste omstandigheden veel gemakkelijker dan de witte cellen, dus als je nog eens naar de beschrijving van rodecellentellingen kijkt kan je zelf wel een paar kunstjes bedenken om de witte mee aan te vallen.

Zoals je misschien geraden hebt, kan je een druppel vers bloed in een speciale witte-celpipet opzuigen tot een streepje, en de rest opvullen met een erytrocyten-vernietigende oplossing. Vaak wordt daar azijnzuur voor gebruikt, vandaar de slalucht in zo'n lab soms. De pipet verdunt je bloed maar twintig keer (in plaats van tweehonderd zoals in de ‘rode pipet’). Je weet al hoe de telkamer gevuld wordt; alleen moet ditmaal een groter oppervlak worden geteld, en dan nog is een fout van 20% te hoog of te laag, redelijk. Ik hoop dan ook dat deze methode binnenkort nog alleen maar door opgezette poppen in een museum zal worden vertoond. De machine die rode cellen telt, kan ook witte tellen en in een groot volume, dus nauwkeuriger; zoals hij nu is moet hij alleen nog wat beter leren zich op zijn eigen vergissingen te betrappen, en niet zo vervelend alle stofdeeltjes mee te rekenen. Hoe dan ook behoor je normaal vijfduizend tot tienduizend witte cellen per kubieke millimeter te vinden.

Voor de zogenaamde complete bloedtelling waar doktoren soms om vragen heb je meer nodig dan hematocriet, hemoglobine en totale celtellingen; er moet ook tussen de verschillende soorten witte cel gedifferentieerd worden, en daarvoor moeten uitstrijkjes worden gemaakt en gekleurd. Die moeten dan ‘gelezen’ worden door ze langzaam zig-zag op en neer en heen en weer te schuiven in de microscoop en elke cel te noteren die je langs ziet komen, bijvoorbeeld door op een rij knoppen te drukken die elk een telapparaatje voor de overeenkomstige soort witte cel bedienen. Meestal belt zo'n rijtje als het to-

taal honderd is, want dan geeft elk raampje erin het percentage van elke soort getelde cel aan. In bloed van een normale westerse volwassene die zich de laatste tijd niet teveel heeft opgewonden en geen wormen heeft, zal je dan wel ongeveer 55 tot 60 percent volwassen neutrofiele, 2 percent eosinofiele en minder dan 1 percent basofiele granulocyten, 25 tot 35 percent lymfocyten van allerlei formaat, en 5 percent monocyten vinden. Natuurlijk moet je, om die getallen zoals twee of bijvoorbeeld een half percent van iets betekenis te geven, meer dan honderd en misschien zelfs meer dan duizend witte cellen geteld hebben, dus voor de zeldzame vormen zijn methoden bedacht om ze rechtstreeks te tellen, in een telkamer, door ze te kleuren en alle andere cellen te vernietigen.

Doordat meestal het percentage neutrofiele granulocyten en lymfocyten dat je in een uitstrijkje tegenkomt zo groot is, kan de telling daarvan nog meer worden gedifferentieerd: in percentages jongere en oudere cellen. Elke soort vormt zich meestal in zijn eigen wereld: de granulocyt in het beenmerg, de lymfocyt in de lymfklieren, de monocyt in een soort weefsel dat het reticulo-endotheliaal systeem genoemd wordt en waarvan veldjes leven in de milt, de lever, en andere moerasachtige streken. Waar ze ook worden geboren, de witte cellen moeten afstammen van ‘primitieve’ stamcellen, grote cellen meestal, met grote ronde kernen. Die cellen moeten op een of andere manier jong blijven terwijl toch de cellen die ze door deling vormen, nog verder door moeten gaan met zich te delen om steeds meer op de bedoelde volwassen vorm te lijken en dan het bloed in te gaan. Maar de stamcel blijft thuis. In 1904 publiceerde Arneth een schema waarin de jongste granulocyten links en de oudere rechts stonden. Natuurlijk, want we lezen toch ook in die richting (figuur 51); maar sindsdien noemen we een telling die abnormaal veel jonge cellen vertoont, een bewijs van een ‘verschuiving naar links’. Die geeft aan dat de cellen met abnormale haast gevormd en het bloed in geduwd zijn, en geeft de indruk dat ze speciaal nodig waren voor wat er aan de patiënt

Figuur 51.

mankeert, of dat er iets gemaakt wordt door zijn zieke lichaam dat speciaal dit soort cellen slacht of dat soort stamcellen prikkelt, of wat dan ook.

Gelukkig heeft het vinden van sommige specifieke cellen geleid tot sommige meer specifieke ideeën dan deze.

Granulocyten: neutrofiel, eosinofiel en basofiel

De stappen van stamcel tot volwassen *neutrofiel* hebben zich laten tellen. De stamcel deelt zich een keer om een myeloblast te vormen. Die deelt zich, en elk van de twee deelt zich weer om in totaal vier promyelocyten te maken; elke promyelocyt deelt zich twee maal om een groepje van vier myelocyten te produceren; drie uur later is elke myelocyt een metamyelocyt geworden; negen uur later heeft elke metamyelocyt zijn kern tot een band vervormd en wordt dus bandcel genoemd; en een dag later is de band dat gekke knobbelige ding geworden waaraan we de volwassen neutrofiel herkennen; nu mag hij op weg zijn naar het bloed, maar doet daar meestal nog drie dagen over. De tijden van dit programma zijn gevonden door jonge cellen radioactieve isotopen te laten drinken, en dan te kijken waar en wanneer de activiteit later te vinden is, naarmate de cellen ouder worden.

De granulocyten van verschillende soorten zoogdieren zien er verschillend uit. De neutrofielen van ratten hebben vaak een slangerige en bijna ringvormige kern, en die van konijnen en Guinese biggetjes hebben korrels die zich met eosine nogal oranje kleuren en daarom ‘pseudo-eosinofielen’ genoemd worden. Ik heb eens een tijdje naar bloed van chinchilla's gekeken, dat had ook beslist iets onmenselijks; ze beten trouwens nogal graag.

Die laatste drie dagen voordat de al volwassen neutrofiel het beenmerg uit springt en het bloed in, zou in Amerikaanse ruimtetaal een ‘final hold before switching to automatic count-down, with all systems go’ genoemd kunnen worden. Alles is klaar en wacht op het laatste commando, en dat wacht op het juiste moment: wanneer de buitenwereld erom vraagt. Van een hond met A circulerende witte cellen kan men zeven keer A witte cellen wegnemen in een enkele operatie, zodat het beenmerg en zo, zes maal zoveel leukocyten in voorraad gehad moet hebben dan op dat ogenblik rondstroomden in het bloed. Maar dat ‘rondstromen’ kan langs ingewikkelde paden ge-

beuren. Terwijl je dit rustig zit te lezen, zitten misschien ongeveer de helft van je granulocyten tegen je bloedvatwanden geplakt te wachten. Als er iets gebeurt zwermen die los en laten zich weer meevoeren. Trouwens, meestal bezoeken ze je bloed maar ongeveer tien uur, en lopen dan door de wanden heen weg. Dat betekent dus eigenlijk dat je, statistisch gesproken, meer dan twee maal per dag een nieuw stel granulocyten krijgt-maar dat gebeurt natuurlijk niet echt in dag- en nachtploegen. Ik vind het eigenlijk zo lief, zo'n cel die eerst drie dagen zit te wachten op zo'n reisje en dat is dan zo kort.

Waar gaan ze heen na dat korte bezoek? Hun lijken worden gevonden in de longen, en stukken belanden in de lever en de milt zonder een helder spoor na te laten van hun zo korte avonturen. Ze zullen meestal wel zijn weggezworven, achter een verre roep aan, misschien de schreeuw van een stof die door een geïnfecteerde wond was uitgezonden. Had die stof lang genoeg geroepen, dan hadden zij de richting kunnen vinden naar zijn toenemende sterkte, en het slagveld kunnen bereiken, waar ze de oorzaak van de ramp, de bacteriën, levend zouden hebben opgevreten, met nog hele stukken rottend weefsel erbij, want die zijn dan bedekt met een speciaal voor witte cellen heerlijk soort eiwit, zoals je later zult zien. Onder de maaltijd en daarna moet zo'n cel heel wat enzymen gebruikt hebben: lipase voor vet en proteasen voor eiwitvertering, maar ook een ander soort enzymen, om de brandstof mee aan te steken waarvan zijn fysische systemen blijven leven, zijn pseudopodiën blijven vingeren en omhelzen. En er is werk nodig om zijn eigen membraan mee te repareren, want zijn vellerige vingers zullen elkaar wel eens grijpen en met het voedsel naar binnen proppen waat hij zijn eigen afgesnoerde huidplooien zal moeten verteren. Als de neutrofiel zich ondraaglijk vol heeft gegeten wordt hij ziek en begint kleine hompjes korrelig protoplasma los te laten voor hij sterft. De hompjes zullen nog een tijdje rond blijven zweven, en worden dan op hun beurt verslonden door de later gearriveerde lymfocyten. Hier, waar de ontsteking is, maar ook in de milt en op andere plaatsen waar stukjes granulocyt hun einde vinden na een lange tocht, komt een grote verandering over de lymfocyten en plasmacellen die deze resten van het vreemde voedsel in de dode granulocyten herkauwen... maar daarover meer onder het stukje over lymfocyten. Als je wilt kan je misschien net zo makkelijk daarop overspringen, terwijl ik hier intussen doorga met

de andere soorten granulocyt, alleen maar om hun gezin bij elkaar te houden.

Als ik zeg dat maar twee percent van je witte cellen *eosinofielen* zijn, moet je ze dan zeldzaam noemen? Ik vind het altijd nogal typisch en kinderachtig van populair-wetenschappelijke schrijvers als ze proberen je te vertellen dat getallen heus leuk zijn. Want meteen beginnen ze dan zelf alles voor je uit te rekenen en dan is de verrassing of grap er al af. Probeer dus zelf eens, met de cijfers die je al hebt: zoveel witte cellen, daarvan zoveel percent, enzovoort; vraag bijvoorbeeld hoeveel afstand er ligt tussen twee eosinofielen gemiddeld, of hoeveel je er alles bij elkaar hebt.

Om eosinofielen te tellen in een telkamer, moet je ze meer dan alle. andere cellen zichtbaar maken. Dat wordt gedaan met een verdunningsvloeistof waarin een kleurstof is om ze te kleuren, alkali om alle andere witte cellen stuk te maken, en een stof met hoge brekingsindex om de rode cellen zo onzichtbaar te maken als glazen kralen in water. Ditmaal verdun je het bloed maar tienvoudig en tel je een extra groot oppervlak. Deze methode bleek goed genoeg om bijvoorbeeld te ontdekken dat tegen de tijd dat je 's ochtends opstaat, het aantal eosinofielen in je bloed op zijn laagst is. Sommigen, in tegenstelling tot anderen, denken gevonden te hebben dat die daling niet voorkomt in blinden en veroorzaakt wordt door licht op een bepaald gebied van je netvlies. Er is wel een belangrijke gebeurtenis onder in je hersenen die beslist van belang is: daar zit je hypofyse en maakt, onder andere, Adreno Cortico Troop Hormoon (ACTH). Dat dwingt de buitenlagen van je bijnieren (klieren die op je nieren zitten) om cortisonachtige hormonen te maken, en op een of andere manier maken die dat je circulerende eosinofielen zoek raken. Dat is erg handig voor doktoren die willen weten hoe goed je bijnieren reageren: ze laten een ‘eo's’-telling op je doen voor en nadat ze wat ACTH in je hebben gespoten; dan moet er een daling gevonden worden.

Er zijn een hoop soorten van spanning: schik, schrik, schaamte, schoppen en schateren, allemaal gaan ze samen met een toename van je ACTH, maar ik weet helemaal niet of het misschien wel stukspatten van je eosinofielen je pret moet verhogen of alleen maar verdraagbaar maken. Dit alles zegt je trouwens niets over de functie van die cellen. Ik kan je nog wel meer inlichtingen geven waar je bijna evenveel aan hebt: het aantal circulerende eosinofielen neemt geweldig

toe bij allergische reacties zoals astma, en na inspuiten van heparine, of histamine, of een uittreksel van de ‘gewone spoelworm’ (Ascaris) (een parasitische engerd), of asbest. Bij allergische reacties wandelen de eosinofielen blijkbaar naar gebieden waar antigeen het meest met antilichamen reageert. Tussen al die ontdekkingen zal wel een logisch verband bestaan. Bijvoorbeeld: bijnierschorshormonen onderdrukken allergische reacties zowel als het aantal circulerende eosinofielen. En wat asbest betreft: vaak moeten in een lab oplossingen steriel gemaakt worden (om voor inspuiten te gebruiken) door ze te filtreren door dikke schijven asbest, en de vezeltjes die daaruit losraken en de oplossing beviezerikken veroorzaken dan een bloeitijd van eosinofielen in de ontvanger, waarvoor natuurlijk de oplossingen vroeger per ongeluk de schuld kregen. Wat ik hiervan vooral leuk vind is dat het om vezels gaat die iets voor deze cellen betekenen, want er is een meer natuurlijke vezel waar eosinofielen dol op schijnen te zijn: fibrine. En tenslotte is het effect van heparine en van histamine ook interessant: allebei komen in basofiele cellen voor, en er is ontdekt dat overal waar basofielen kapotgaan, eosinofielen verschijnen.

Basofielen zijn wel het meest opvallend, vooral als ze hun korrels laten kleuren en zo donker worden als een hagelwolk, maar een goede manier om ze rechtstreeks, nat, te tellen is nog maar pas uitgevonden. Nog moeilijker is het, natuurlijk, ze te verzamelen voor chemische analyse. Nu wil het geluk of ongeluk dat er een soort cel in je weefsels bestaat die mestcel wordt genoemd, en mestcellen, vooral als woekeringen, kunnen lekker worden verzameld en bestudeerd, maar niemand weet of ze identiek of zelfs nauw verwant zijn met basofielen in het bloed. Allebei, net als de eo's, nemen af in spanning, in de morgen, en na gebruik van corticosteroïden; tenminste, het lijkt alsof hun aantal afneemt, maar eigenlijk verliezen hun korrels misschien alleen maar hun kleurbaarheid. En als je rekent dat daaruit, zoals ik zei, waarschijnlijk heparine en histamine komen en dat die eosinofielen aantrekken, nou dan. Tot overmaat van samenhang schijnen de korrels van eosinofielen ook nog invloed op basofielen te hebben.

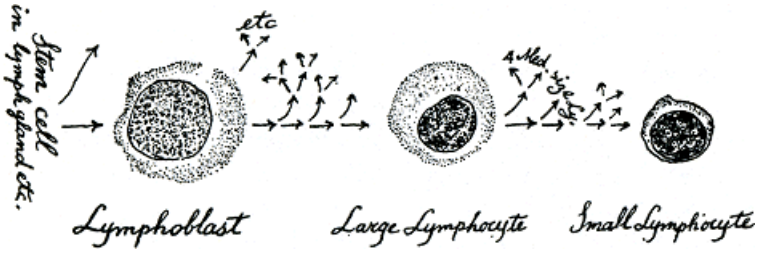
Het hinderlijke van basofielen is dat ze zulke beroemde stoffen produceren zonder te zeggen waarom. Histamine doet iets met je capillairen en je darmen, en kan je hoofdpijn bezorgen zelfs zonder dat je het bestudeert. Heparine remt de bloedstolling op enige manieren, maar maakt ook lipase (dat vetsplitsend enzym) uit een onactief

plasma-eiwit. Het lipase splitst vet zodat er vetzuren uit vrijkomen, en die kunnen hemolyse van de rode cellen veroorzaken maar worden gelukkig meteen door albumine opgepikt.

Ik heb gelezen dat er nog steeds vijfentwintig theorieën over de functie van basofielen bestaan. Nu kan je zelf misschien wel een zesentwintigste maken.

Lymfocyten, plasmacellen en immuniteit

Uit de literatuur krijg ik op het ogenblik de indruk dat de voorouder van een lymfocyt zich een keer deelt om een lymfoblast te maken, en dat die zich drie maal deelt om een troepje grote lymfocyten te maken; elke grote lymfocyt maakt dan door twee delingen vier middelmatig grote lymfocyten die elk weer een groepje kleine lymfocyten maken (zoals in figuur 52). Dat gebeurt allemaal in lymfklieren, milt,



Figuur 52.

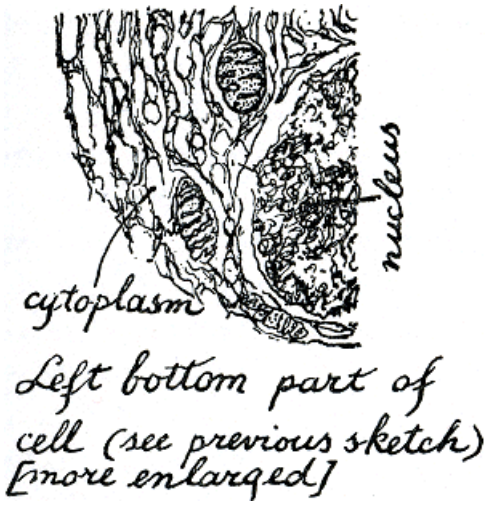
en andere plaatsen, beenmerg inbegrepen. Al die cellen worden door de lymfvaten het bloed in gegoten met een snelheid die groot genoeg zou zijn om al je lymfocyten enige malen per dag te vervangen, en je zou dus denken dat je bloed ze ongelooflijk snel opeet-maar nu is gebleken dat ze stiekem het bloed uitkruipen en terug de lymf in, en van daar weer het bloed in worden gesleurd. Zo'n 8-vormige verkeersbaan verklaart waardoor geleerden, maar naar een klein stukje verkeer kijkend, niet merkten dat dezelfde kereltjes enige malen langskwamen, en de levensduur van een gemiddelde lymfocyt is daardoor geschat op een paar uur door sommigen en een paar maanden door anderen. Maar waar gaan ze eventueel naar toe? En wat doen ze?

Het is eigenlijk wel zeker dat lymfocyten antilichamen maken,

maar daarin gaan ze waarschijnlijk niet tot zulke uitersten als de plasmacellen. De plasmacellen (figuur 53) groeien op in het beenmerg en komen op den duur terecht in plekken die geïnfecteerd zijn, maar worden haast nooit in het bloed zelf gevonden. Ze hebben veel protoplasma, dat door Wright's kleurstof onvergetelijk blauw wordt gekleurd.

Figuur 53.

Blauw is basofiel, basofiel is zuur, en het zuur is ribonucleïnezuur, en dat betekent: eiwitfabriek. In de elektronenmicroscoop ziet een dun plakje van de plasmacel er zo uit (figuur 54):



Figuur 54.

Dat is maar een stukje doorsnede van wat oorspronkelijk een heel nest van laag op laag vol keukenplankjes vol korreltjes moet zijn, elk korreltje enzymen dragend en allemaal op rijen als flessen in de kast van een chemielaboratorium; alleen, hier in de cel zitten de chemicaliën misschien meestal buitenop de flessen. Nou, daar zitten ze dan.

Als de fabriek werkelijk antistoffen moet maken, hoe krijg je hem dan aan het werk? De eerste stap moet de cel waarschijnlijk al zelf doen: van de vreemde, te bevechten stof moet eerst een flinke hap genomen worden, zodat de plasmacel er eens goed met zijn protoplasma naar kan kijken. De hap die hij neemt is misschien wel een propje gebroken granulocyt, als een pil met een beetje van de vreemde stof, destijds door de levende granulocyt gegeten, er nog in. Die stof wordt nu een oplossend antigeen, en heeft diepe invloed op de plasmacel of lymfocyt die hem opat. Lymfocyten worden helemaal groot en weer jong van de ervaring.

De stof moet voor de etende cel een of ander kennelijk vreemd trekje hebben. Dat trekje moet nogal standvastig zijn, want de antistof die ertegen moet worden gemaakt behoort er sprekend op te lijken, en vage foto's lijken op te veel mensen tegelijk. Moleculen met stijve ringen van zes koolstofatomen kunnen erg goed poseren, maar lange aldoor maar heupwiegende ketens, zoals verzadigde vetzuren, kunnen dat niet en geen goede antistoffen kunnen tegen ze worden gemaakt. Moleculen die te klein zijn moeten zich op een groter molecuul, een eiwit, vasthechten om dan als een typisch gelaatstrekje van dat grotere molecuul herkend te worden als ‘vreemd’. Een geheel eiwitmolecuul kan natuurlijk ook als vreemd worden erkend.

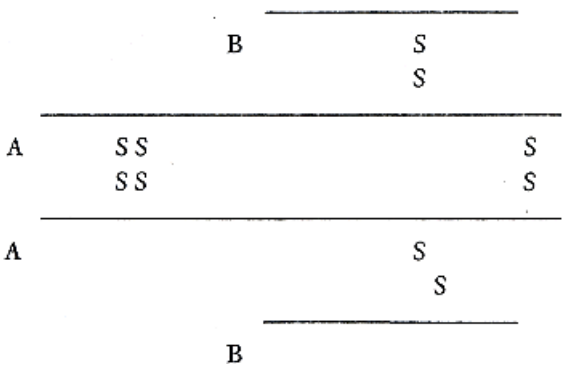
Prachtig, maar hoe herkent zo'n plasmacel of lymfocyt dan een nooit-geziene stof als vreemd, of, nog nauwkeuriger en verbazingwekkender uitgedrukt: hoe herkent hij al die duizenden soorten eiwit van jouw eigen lijf als niet-vreemd? Misschien heeft de thymusklier daar iets mee te maken. Dat is een bleek slap ding dat in je borstkas kleiner begon te worden sinds je tien jaar oud was. Zelfs nu nog prikkelt het waarschijnlijk het maken van antistoffen. In piepjonge zoogdieren kan van alles worden ingespoten zonder dat antistoffen worden gevormd, en de thymus is dan nog erg klein, misschien te klein om iets aan de gang te krijgen. Alles wat dat kleine diertje dan, voordat zijn thymus begint te groeien, krijgt ingespoten en al zelf had noemt het daardoor ‘ikke’ en zal het altijd ‘ikke’ blijven noemen. Zelfs later, als de thymus al ontwaakt is en daarmee de antistoffenfabricage, en nog later als de thymus alweer inkrimpt, kan zo'n toch eigenlijk vreemde stof, eens als baby in het lijf gekregen, nog steeds worden herinnerd. Na jaren van afwezigheid weer ingespoten, wordt het goedje door de nu volwassene met een juichkreet: ‘Ikke!’ begroet

en hoeft niet bang te zijn ooit door antistoffen te zullen worden aangevallen. Niet dat hiermee alles ineens duidelijk wordt; maar het mysterie hangt nu tenminste nogal redelijk aan elkaar, en het lijkt niet zo gek dat ons lichaam een zekere leeftijd en wijsheid moet hebben bereikt voordat het zelf mag bepalen wat het zelf is en wat niet. Nadien wordt niets nieuws meer als vriendelijk beschouwd, en zoals hooikoortslijders je kunnen vertellen, worden zelfs de meest onschuldige moleculen soms aangevallen met belachelijke woede. Zelfs het eiwit van je eigen ooglens-want dat is in eenzaamheid ontstaan, zonder ooit door bloed te zijn gezien-wordt een antigeen als het ooit per ongeluk zijn afgesloten wereld verlaat en door lymfocyten of plasmacellen wordt opgemerkt. En dan heb je kans dat je eigen lichaam antistoffen daartegen maakt en daarmee je andere lens aanvalt.

Op het ogenblik worden veelziekten beschouwd als ‘auto-immuun’. De patiënt die aan zo'n ziekte lijdt moet op een of andere manier plotseling het gezicht van een van zijn eigen eiwitten zijn vergeten, en in de poging van zijn lichaam om dat eiwit dood te slaan vermoordt het zichzelf. Misschien is dat de schuld van het eiwit, is het ergens gekneusd tot een onherkenbaar iets of uit zijn normale isolatie losgebroken, maar het kan evengoed een geheugenverlies van de lymfocyten en plasmacellenfabriek zijn.

Er is meer reden voor het gebruik van dat woord ‘geheugen’ dan je misschien denkt. Het is namelijk best mogelijk dat er niet zo erg veel verschil is tussen het geheugen van je plasmacellen, dat van je hersenen en dat van je hele lichaam dat zichzelf van de ene dag op de andere herkent. Het schijnt ongeveer een half uur te kosten om de bron van een nieuw eiwit te bouwen-nodig voor het maken van een nieuwe antistof. Ook zal na een voldoend flinke elektrische schok een zoogdier alles vergeten wat minder dan een half uur voor die schok gebeurde. Met andere woorden: in beide gevallen wordt iets herinnerbaars gebouwd in een half uur.

Nu denk je misschien dat die geweldige lijst van antigenen waartegen je hebt leren vechten, een precies even lange lijst van even verschillend gekronkelde antistoffen in je moet hebben verwekt. Niks hoor: al je antistoffen horen tot de klasse van gammaglobulinen, en die bestaan allemaal uit twee lange ketens die A, en twee korte die B genoemd worden, alle vier samengehouden door S-S-banden, zo:



Zonder zijn B-keten is een A-keten niet actief.

Toch bestaan er twee, heel ongelijke, groepen antilichamen: de eerste moleculen die je maakt, na je eerste contact met een nieuw antigeen, zullen een moleculair gewicht hebben van meer dan een miljoen; later, als je hetzelfde antigeen weer binnenkrijgt en herkent, maak je veel kleinere moleculen antistof, maar veel meer ook. Precies dat feit-dat je tweede reactie zo heel anders is dan je eerste, hoe lang geleden je die ook had-bewijst hoe goed en hoe onaanvechtbaar dat geheugen van je lymfocyten en plasmacellen is. Wat voor vorm het heeft: een beetje van het echte oude antigeen zelf, ergens ingekapseld? een stukje nucleïnezuurmachine dat een oude code vasthoudt en alleen maar persklaar om eenvoudig antistofmoleculen te drukken als daarnaar gevraagd wordt? Dat weet nog niemand.

In het vierarmige ding, hierboven afgedrukt, komt niet veel helix voor. Een bundel grillige ketens dus, waarvan de vorm bepaald moet worden door twee heel verschillende dingen: hij moet precies op dat persoonlijke profiel van het antigeen passen, maar hij moet ook bepaald worden, zoals in elk eiwit, door de nauwkeurige volgorde en aard van zijn aminozuurgroepen. Hoe kan dat gedaan worden?

Plasmacellen, buiten het lichaam gekweekt, geven de indruk dat het antigeenmolecuul, de plasmacel binnenkomend, inderdaad de stofwisseling daar zo verstoort dat de cel voortaan niets anders meer kan doen dan met zijn verbochelde codesysteem de ene antistof te maken tegen dat ene antigeen; alsof de sleutel tot een slot een kast heeft geopend vol met dezelfde sloten. Maar niet in alle proeven gedragen de cellen zich zo eenkennig: sommige maken wel degelijk verschillen-

de antistoffen tegelijkertijd. In een gesensitiseerd (gevoelig gemaakt, al antistof vormend) beest gaat het drukken, stempelen of wat je het dan ook noemen wilt, van antistof verbazend vlug: geef het eerst radioactieve aminozuren, en dan wat van het antigeen, en dertig minuten later heeft het al radioactieve antistof in zijn plasmacellen, en weer dertig minuten later heeft het al vrijgekomen radioactieve antistof in zijn bloed. En in wat voor hoeveelheden! Na een injectie van antigeen worden ongeveer honderdduizend moleculen antistof per seconde gevormd. Maar zodra daardoor al het omringende antigeen gebonden is, houdt de produktie van antilichamen op. Tenminste, in zo'n kweeksel van cellen buiten het lichaam. Binnen je lichaam gaan de twee waarschijnlijk niet zo netjes gelijk op, en leeft je overgeschoten antistof even lang als andere globulinen, met een halveringstijd van zowat vijftien dagen, of langer als je groter, korter als je kleiner bent dan een mens.

Nu denk je van dit alles misschien: in ieder geval, hoe ingewikkeld de reacties ook zijn die leiden tot de gebeurtenis, de reactie zelf tussen antigeen en antilichaam is zo eenvoudig als a+b=c. Hm. Soms misschien wel, en ik kan me best voorstellen hoe een bacil eenvoudig stikt door al het b op zijn a, maar met zo'n eenvoudige complexvorming kan weer een heel andere serie gebeurtenissen beginnen. Bijvoorbeeld, als zich maar acht moleculen antilichaam aan antigene plekken van de bacil vasthechten, wordt het beestje al meteen aantrekkelijk voor eosinofielen en neutrofielen, en zal het worden verslonden. Die lekkere sterke smaak komt waarschijnlijk niet van de antistof zelf (anders zouden de witte cellen zo al gek worden van eetlust), maar door het staartje van een optocht van een andere groep eiwicten, die allemaal ‘complement’ heten. Het volgende is dan gebeurd: toen de antistof zich verenigde met het antigeen, werd door die gebeurtenis een van de complementen, C'ı geheten, aangetrokken; eenmaal geadsorbeerd veranderde dat in een enzym en adsorbeerde en veranderde het andere complementmoleculen; het laatste daarvan was voor de witte cellen het lekkerst.

Meten van en met antigeen-antilichaamreacties

Zelfs als een antigeenmolecuul gewoon rondzweeft in het plasma zonder deel van bijvoorbeeld een bacilmembraan te zijn, kan het door

zich te combineren met een antilichaam-molecuul, complement vastgrijpen, of zoals dat officieel heet, complement fixeren. Maar complement dat kan meedoen aan zo'n reactie als die welke aan het oppervlak van een rode cel gebeurt, dus bijvoorbeeld tussen een bloedgroepstof en zijn antistof, heeft een dramatische kracht: daar veroorzaakt complement hemolyse van de hele cel. Dat is natuurlijk heerlijk zichtbaar voor mensen die daarmee willen werken. Je kan bijvoorbeeld een onbekende hoeveelheid antigeen laten reageren in oplossing, met een bekende hoeveelheid antilichaam in de aanwezigheid van een bekende hoeveelheid complement. Wat er na de complexreacties aan complement overblijft, hangt af van de hoeveelheid die gefixeerd werd (en die hangt weer af van de gezochte hoeveelheid antigeen), en kan op zijn beurt weer gemeten worden naar de hoeveelheid rode cellen (uitgedrukt in vrijkomend hemoglobine) die het nu nog kan laten hemolyseren als je er meer antistof en antigeen, en nu ook rode cellen, bij doet. Dat klinkt nogal ingewikkeld, maar je zult zelf nog wel ingewikkelder proeven kunnen bedenken. Het zijn allemaal complement-fixatieproeven.

Er zijn ook nog heel wat eenvoudiger immunologische proeven om niet-immunologische vragen mee op te lossen. Hier is er een die dr. Ratnoff gebruikt om factor XII (zie hoofdstuk I) te meten. Gezuiverd mensen-XII wordt in een konijn gespoten. Dat maakt er antistoffen tegen. Maak nu een suspensie van gewassen en chemisch behandelde rode cellen van een of ander zoogdier, of gebruik een suspensie van plastic poeder (‘latex’). Doe daar wat anti-XII van dat konijn bij; er zal wat van op het oppervlak van de gesuspendeerde deeltjes gaan zitten. Was die een paar maal in isotonisch zout water, en doe dan bijvoorbeeld wat normaal mensenplasma erbij. Het daarin voorkomende factor XII zal zich dan vasthechten op het al geadsorbeerde anti-XII en de deeltjes zullen samenklonteren. Het geklonter zal afhangen van de hoeveelheid XII in het mensenplasma, en kan dus als meting gebruikt worden. Je kan ook kunstmatig factor-XII-arm mensenplasma maken door er doodleuk konijne-anti-mensen-XII in te gooien; dat bindt dan de XII en maakt hem onwerkzaam. Maar al die proeven zijn niet beter dan het antiserum of-plasma dat je gemaakt hebt; en dat is nooit beter dan de zuiverheid van het antigeen dat je bij het beest hebt ingespoten; en helemaal zuiver is dat nooit. Bovendien zijn niet alle antistoffen even kieskeurig; sommige reage-

ren ook wel met iets verkeerds.

Een ander, nu heel bekend soort proef: maak een laag agar-gel, en daarin een krans van kleine gaatjes, ongeveer zes, rondom een centraal gaatje. Doe, bijvoorbeeld, druppels van allerlei jou bekende antisera in de krans van gaatjes (elk één serum natuurlijk), en een oplossing van onbekende eiwitten in het middelste. De oplossingen zullen dan allemaal langzaam uit de gaatjes door de gel heen onzichtbaar naar elkaar toe diffunderen, maar waar een van de bekende antisera een eiwit ontmoet uit het centrale gaatje dat het als antigeen herkent, vormt het juichend stel een witte lijn. Als je dus witte lijnen ziet opkomen tussen het centrale gaatje en de gaatjes van antiserum tegen x en antiserum tegen y, dan weet je dat de onbekende oplossing waarschijnlijk de eiwitten x en y bevatte.

En dan bestaat er nog immuno-elektroforese. Het elektroforeseresultaat, gemaakt zoals we al bespraken, wordt blootgesteld aan een gel waarin een antistof zit. Witte bogen verschijnen dan waar het patroon zijn overeenkomstig antigeen loslaat. Doe al die beschreven methodes bij elkaar, en ik ben er zeker van dat er nieuwe, nog gevoeligere en misschien nog misleidendere uit voort zullen komen.

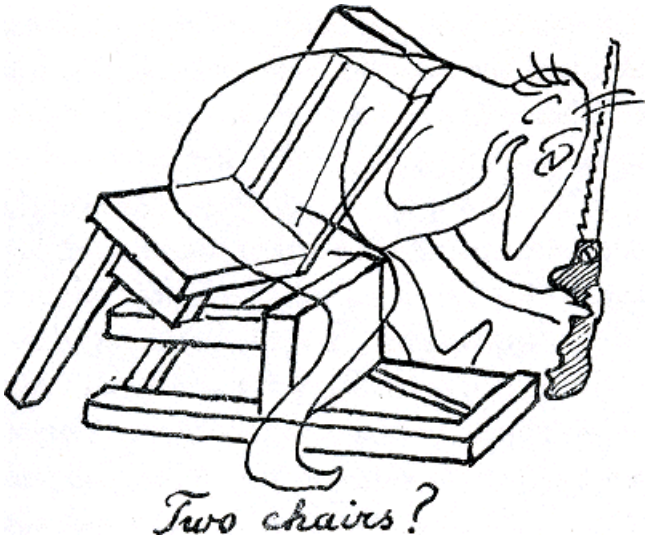
Maar hoe al die krachten binnen je lichaam gebalanceerd en toch klaar staan, dat is weer iets. Wel kan je een zinvol verhaal maken uit deze hoofdstukken, een novelle waarin eerst een bacterie een lichaam binnenkomt. Het laat wat antigeen los; dat komt bij een plasmacel terecht. Dringt erin door. Cel maakt antistof; laat die vrijkomen; antistof naar bacterie, wordt daar gecombineerd met antigeen, daardoor ook met C'ı complement; dat wordt enzym en trekt andere aan, tenslotte ook het lekkerste complement; granulocyt komt aansnellen en eet alles op, sterft; stukje van zijn protoplasma wordt door lymfocyt gevonden en opgegeten; die maakt meer antistof, enzovoort. Dat lijkt allemaal zo vol betekenis, omdat het je leven redt. Het gekke van ons is, dat we het meest ingewikkelde, namelijk je leven, dus het geheel, veel meer als vanzelfsprekend accepteren dan de meer eenvoudige elementen ervan. Zelfs van een witte cel die naar zijn prooi toe kruipt, zeggen we makkelijk: ‘natuurlijk doet hij dat; hij moet toch eten om te leven?’ Wil die cel dat dan, of is hij een willoos deel van een grote samenzwering met als doel: jou in leven te houden?

VI Het geheel

Ik vind dat ik je eigenlijk maar een inleiding van vijf hoofdstukken lang heb gegeven, in plaats van een klein boek. Een stelletje hoofdrolspelers zonder stuk. Andere boeken zijn trouwens nog erger: die houden de spelers zo netjes gescheiden dat samenspel ondenkbaar is. Natuurlijk is er samenspel; alleen is het niet meteen nodig aan te nemen dat het geregisseerd wordt met een gemeenschappelijk doel. Dat de manier waarop plasma, cellen en bloedvatwanden op elkaar reageren, helpt je in leven te houden, mag je wel een resultaat noemen maar niet-zonder informatie van de regisseur zelf-Het Doel. Als je tenminste biologisch over bloed wilt praten, kan je zeggen dat tot nu toe de verschillende patronen van interacties tussen al die bloedcelsoorten en zo, hielpen om de diverse diersoorten in leven te houden. Hoewel ik betwijfel dat de mammoet aan verkeerd bloed is uitgestorven. Ben je liever theologisch of teleologisch, dan kan je zeggen dat een diersoort, of dier, al de bedoeling heeft om in leven te blijven voor hij dat doet. In ieder van die houdingen behoor je-als je nieuwsgierig genoeg bent-naar een verband te zoeken tussen hoe je bestaat en waarom. Dan kan je daar toch nog een stroom in denken te ontdekken waartoe het leven gekozen, gedoemd of gelukkig is.

Het lijkt me dat de meest kennelijke eigenschap van leven, zelfs de hele aard van leven, een eindeloze poging is om eenvoudige stof ingewikkelder te maken, meer en meer structuur te geven, altijd vechttend met de natuurkundige wetten die dode stof steeds minder gevormd en georganiseerd willen maken, en meer chaotisch. Onze hersens zijn zo allerlevendst dat ze niet kunnen nalaten, diep in ingewikkeldheid te geloven. Dat ze zoveel eerbied hebben voor een grote geest die een vreselijk ingewikkelde berg informatiestukjes kan reduceren tot iets heel eenvoudigs, dat betekent helemaal niet dat onze hersens werkelijk tegen die ingewikkeldheid zijn. Ze zijn alleen maar tegen chaotische ingewikkeldheid, en dol gelukkig met de ontdekking van nog meer orde waar die hele berg informatie in passen moet. Blij dat het eens zo grote monster van onontwarbaarheid aan eenvoudige en leerbare regels moet gehoorzamen. Vereenvoudiging betekent meer orde, niet minder. Ook een stoel begint er vreselijk inge-

wikkeld uit te zien als je je dwingt te vergeten waar hij voor dient. Hij zal dan een toevallige samenloop van rare stukken hout worden, waarvan enkele poten net zo goed naar boven hadden kunnen wijzen. Zaag die chaos doormidden en je zult denken er nu twee van te hebben, in je onvermogen te zien dat alle delen van de stoel oorspronke-



Figuur 55.

lijk samenhingen in hun gehoorzaamheid aan een ver buiten ze gelegen bron van verband: hun doel om elk op zijn eigen manier mee te helpen jou makkelijk te laten zitten. Zelfs een cirkel ziet er pas ondeelbaar uit als je merkt dat hij geen toevallige lijn is.

Dertig jaar geleden-Tineke en ik waren nog niet eens samen-heb ik daar woorden voor gemaakt en met onthutsend ingewikkelde zinnen in ons studentenblad, *Vivos Voca*, proberen uit te leggen. Misschien bestonden er toen al betere woorden voor, maar ik heb nog steeds teveel ontzag voor filosofie om ze op te zoeken; hier zijn ze dus, ongeschonden door mijn eigen ontwikkeling. Een verzameling volkomen identieke elementen noem ik een continuüm; dat is één soort geheel. Het soort geheel dat uit ongelijke onderdelen bestaat, noem ik een discontinuüm. Deel een continuüm in tweeën, en je hebt er twee; deel een discontinuüm in tweeën, en je hebt twee stapels ordeloze rommel. Ook een stapel rommel heeft een soort samenhang: elk deel is rommel. Geen wonder dus dat een discontinuüm dat we niet begrijpen, en dat daardoor niets dan rommel lijkt, zich voor onze domme ogen als een continuüm gedraagt, dat best in tweeën kan

worden gehakt: dan heb je er twee. Soldaten in een ver vreemd land verbeelden zich daardoor soms dat ze niets van het volk vernietigen. Gelukkig, dat zelfs het zich herhalen van een vorm of gebeurtenis al voldoende kan zijn om ons te waarschuwen dat hier geen toevallige groepering is, maar een discontinuüm, waarvan de oorzaak moet liggen buiten het ding zelf. Herhaling in ruimte of tijd, daar leeft de wetenschap van. Het geven van namen, wat geleerden zo graag doen en wat ze zo koddig maakt, is alleen door herhaling mogelijk; je zou bijna kunnen zeggen: iets onbekends bestaat voor ons niet. Ja maar, zeg je misschien, stel dat ik een kogelrond, zacht dier in huis heb met een witte plok haar er bovenop, dat honderd achtenzeventig pond weegt en soms piept, en niemand kent zoiets, dan kan ik het toch een Messebaout noemen? Jazeker, maar die beschrijf je nou net als een combinatie van volkomen bekende dingen: rondheid, haar, gewicht, geluid, en bovenal: een dier, dus hoogst waarschijnlijk een discontinuüm, dat zich tegen splijten verzetten zal. Samenhang zowel als herhaling in ruimte en tijd van de witte of rode cellen, bijvoorbeeld, demonstreert ons ook dat die discontinuüms zijn, en makkelijk vernietigbaar. Jijzelf, zo vol herhalingen: eosinofielen en basofielen dag en nacht op en neer, bloedsuiker op na maaltijden, en weer neer, je hart dat aldoor weer op dezelfde manier klopt; en voor elke cel de herhaalde rondgang, lever, milt, darmen langs, en de herhaling van zichzelf (overal rondom hem dezelfde cellen)-dat alles geeft je het gevoel dat je bestaat, heen en weer slingerend misschien om een stabiel en dus denkbeeldig evenwichtsmens, maar juist omdat alles in je zo herhaaldelijk terugkeert, denk je dat er dan toch wel iets moet zijn dat het terugkomen waard is. Goed, zeg dan dat je een discontinuüm bent, een geest zonder wie alle delen van je lichaam geen samenhang hebben en zouden vervallen tot amorfe chaos-kan je dat, ook in je verbeelding alleen al, bewijzen? Vraag voor de verandering eens niet wat het bloed voor jou doet, maar wat jij doet voor je bloed. Want als je zo'n kleine neutrofiel in de microscoop op zijn eigen houtje ziet rondsnuffelen, hier en daar een hapje nemen, rusten, en weer verder scharrelen, dan behoor je, vind ik, genoeg van dieren te houden om je af te vragen hoe gelukkig deze zachte wezentjes wel zijn binnen jouw hete land en onder jouw hardvochtige heerschappij; zou het niet aardiger zijn, de snoesjes maar vrij te laten? Wie weet tenslotte tot hoe ver de ingewikkeldheid van leven kan gaan voordat hij te ver gaat;

misschien gaat een mens zijn al te ver. Je beenmerg zou met evenveel succes in de bronnen en langs de oevers van een of andere tropische rivier kunnen worden geplant, waar een weelderige groei van rode, witte cellen en plaatjes langzaam stroomaf zou drijven, levend van de zuurstof uit de lucht, en van insekten die ten offer vallen aan het gevaarlijk levende water vol immune reacties, complement, fagocytose en geheugen. Dat zou als een helrode rivier uitstromen in de bleke oceaan om even doelloos te sterven als zoveel beter georganiseerde mensen in een doelloze maatschappij. Maar de rivier van bloed zou op zijn weg, en door de jaren van regen en droogte, en het veranderen van de diersoorten die met hem zouden leven, leren en muteren, hij zou zich aanpassen aan de behoeften van de wereld rondom, want hij zou levend zijn.

De gevoeligheid van zulk gedrag zou niet verbazingwekkender zijn dan die van het bloed zoals dat nu binnen je stroomt. Het is waar dat je bloed je hart nodig heeft om te blijven stromen, maar je hart heeft je bloed even hard nodig: een enkel coronair bloedvaatje hoeft maar afgesloten te worden en meteen heeft een stuk hartspier zo'n gebrek aan zuurstof dat hij ophoudt met kloppen en in een paar minuten ben je dood. Vijftien minuten geen bloed door ze heen, en je hersens vallen tot een nutteloze massa uiteen. Zo zie je hoe dringend heel wat werk is dat je bloed voor je doet. En wat doe jij voor je bloed? Je houdt het warm met de zuurstof die het zelf moet gaan halen, warmer dan er goed voor is: bloed is heel wat beter te bewaren omstreeks vier graden Celsius. Jouw manier van leven, en niet die van je bloed, eist een klimaat waarin enzymreacties op hun snelst verlopen en waarin de structuur van vloeibaar water nauwelijks bestaat. Best mogelijk dat je bloed niet zo'n moeite zou hebben zich vloeibaar en steriel te houden als het maar koud kon blijven.

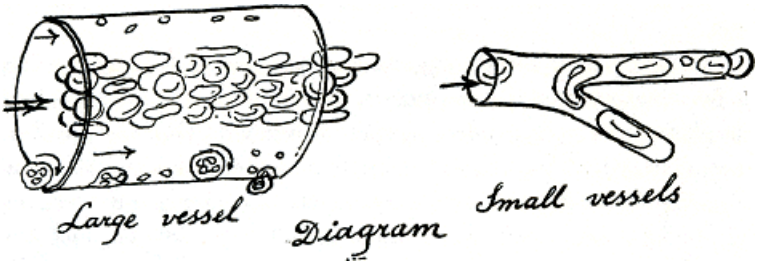
Misschien is het wel waar, dat ons bloed een gevangen massa zeewater is, willoos door ons het land op gesleurd. Dan kan je ook wel zeggen dat het in zijn gevangenschap meer en meer slavenwerk opgedrongen kreeg, zodat het meer en meer moest muteren en anders worden dan de rest van het lichaam om al dat werk te kunnen doen. Terwijl onze spieren myoglobine maakten, ging het bloed al verder en maakte het meer ingewikkelde hemoglobine, en toen nog rode cellen om dat in te stoppen. Terwijl onze weefselcellen nog steeds tromboplastine maken als hun protoplasma verstoord wordt, net als

ook nu nog de trombocyten van ‘lagere’ dieren, moest ons bloed kleinere en vlugger werkende bloedplaatjes leren maken, en daarbij passend een ingewikkeld systeem van in het plasma opgeloste eiwitten dat even gevoelig voor aanraking moest zijn als de trombocyten van vroeger. Het bloed lijdt even hard aan verbeteringen als wij.

Misschien vind je het verkeerd, op zo'n rare scheve manier naar het bloed te kijken, als naar een heel stelsel in je lijf dat daar niet altijd even goed mee op kan schieten. Als je gewonere antwoorden wilt hebben, en wie weet juistere, kan je beter beginnen met aan te nemen dat we alleen nog maar op de aarde voor blijven komen omdat alles in ons zo mooi samenwerkt. De snelheid van zuurstoftoevoer naar je weefsels bijvoorbeeld wordt alleen maar ruwweg geregeld door het aantal rode cellen dat je op het nodige moment van je bloed te leen krijgt. In anemie zijn nu eenmaal te weinig erytrocyten beschikbaar en zal je hart helpen door harder te pompen om dat kleinere aantal cellen vaker rond te sturen. Aan de andere kant, als je hart niet in staat is goed genoeg te werken, helpt je bloed door meer rode cellen te maken, en dat is wel heel lief want dan hoeven die niet zo vlug rondgestuurd, maar helaas wordt het bloed van al die cellen zo ‘dik’ dat het toch nog hard werk is om ze op gang te houden.

Dat werk, en hoe het afhangt van de hoeveelheid rode cellen, is ook al niet eenvoudig genoeg om blindelings wijsgerige vergelijkingen tussen dieren en zo te maken. Door veel wijde vaten stroomt het bloed min of meer als een dikke cilinder van plasma waarin plaatjes en witte cellen dicht langs de wanden worden meegesleurd, en de cilinder is verder naar het midden gevuld met rode cellen (zie figuur 56). Hoe dat zo komt, is moeilijk te zeggen, maar een prettig resultaat is dat de witte cellen en plaatjes die schade en infecties van de bloedvatwanden moeten bevechten, daarvoor altijd beschikbaar zijn en niet door de haastige erytrocyten voortdurend worden weggejaagd. In de capillairen, waar de rode cellen op elkaar moeten wachten en als zachte zuigers het plasma voor zich uit duwen en achter zich mee pompen, kan je ook de stroming van het bloed niet met die van een gewone (‘Newtonian’) vloeistof vergelijken. Zelfs in glazen buizen, vooral als die minder dan veertig maal de doorsnede van een erytrocyt hebben, stroomt het bloed veel makkelijker dan volgens gewone natuurkundewetten netjes is. Dat wordt des te duidelijker naarmate het sneller stroomt, want dan gaan de rode cellen steeds

meer centraal mee tot bij een snelheid die waarschijnlijk nogal biologisch is, de schijnbare ‘dikte’ van het bloed niet eens meer van de hoeveelheid rode cellen afhangt maar meer van de ‘dikte’ van het plasma dat langs de wand van de buis loopt. Toch, hoe meer rode cellen, hoe meer invloed de viscositeit van het plasma heeft op die van het



Figuur 56.

hele bloed. Alles hangt samen. Trouwens, al die modellen verschillen op twee belangrijke manieren van jezelf: het hart pompt ritmisch, dus het bloed stroomt in golven; en je bloedvaten geven mee. Wat dat gegolf doet, is erg ingewikkeld; door mee te geven aan die golven, maken je bloedvaten de schijnbare viscositeit van je bloed nog lager.

Wat bloed zoal doet

We begaan een nog grotere fout met het bloed te beschouwen als een vloeistof die door buizen stroomt, wanneer we vergeten hoe intiem het met de buitenwereld samenhangt. Goed, er is ook wel plattelandsverkeer, waar het alleen maar gaat om gauw van de ene naar de andere stad te komen, maar in de steden wordt de meeste tijd besteed en de aard van het hele verkeer bepaald. Als je meereist en je ogen openhoudt voor uitwisselingen, zie je de granulocyten hem stiekem smeren, de lymfocyten weggaan en stiekem terugkomen, allerlei atomen worden door eiwitten ergens opgepikt en ergens anders weer afgezet, in de nieren vertrekken allerlei schadelijke stoffen, maar ook glucose, dat verderop weer terugkomt in het plasma; overal langs de weg worden gebroken witte cellen en plaatjes opgegeten door reticulo-endotheliumcellen, andere scherven verdwijnen in de milt, hemoglobine wordt overal door een eiwit opgepikt, in de lever gesmeten en daar stukgeslagen, telkens als je de pancreas langskomt,

of de ingewanden, of andere in je reisgids met een parapluutje aangeduide gebouwen en stadswijken, heb je kans met een of ander enzym te worden besproeid, of met verteerde polypeptiden. Het ene ogenblik is alles insuline, dan weer verdwijnt er een scheut glucosemoleculen hand in hand tot een onoplosbare keten glycogeen geworden, de lever in. Niets lijkt regelmatig verdeeld als je het dichtbij genoeg ziet.

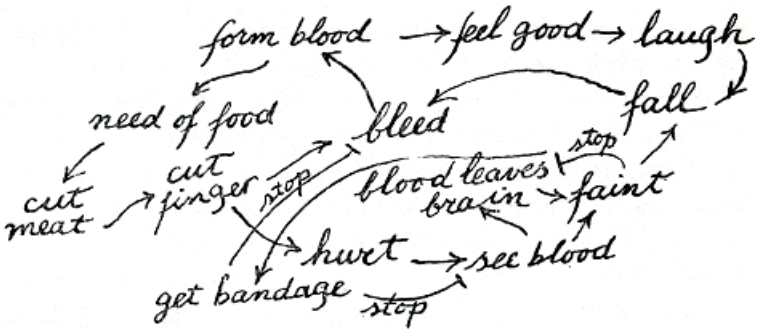
Een taak van het bloed, zeggen alle erg eenvoudige biologieboeken, is het transporteren van hormonen, van de plaats van vorming naar de plaats waar ze hun effect moeten uitoefenen. Alsof het bloed de weg weet. Niks hoor, dat kan geloof ik niet. Het is mogelijk dat sommige hormonen makkelijker kleven op plaatsen waar ze hun werk horen te doen; nog vaker zijn het misschien die plaatsen zelf, met hun specifieke gevoeligheid, die weten wat goed voor ze is of die tenminste het meest demonstratief reageren. Andere organen en weefsels reageren misschien ook wel op een zelfde hormoon, maar niet zo makkelijk meetbaar. Een structuur, orgaan of weefsel dat werkelijk een hormoon specifiek opneemt, kan je een ‘poel’ noemen; dan kan je van alles als poelen beschouwen en daar geleerd over klinken. Als de glucosepoel van het bloed vol is, loopt die over in de urinepoel, Granulocyten hebben twee poelen: bloed en weefsels. Lymfocyten minstens drie: bloed, weefsels en lymf. Heparine, in het bloed ingespoten, verdwijnt en komt later een beetje terug: het is dan in en uit zijn lymfpoel gegaan. Doordat alle poelen hun eigen omvang en stroomsnelheid hebben, wiskundig gesproken, geven ze makkelijk aanleiding tot algebra; het belangrijkste van ze vind ik, dat ze op een verband wijzen tussen alle dingen. We zijn poelen vol dooreenspoelende poelen.

Hemostase

Een leuk voorbeeld van verband tussen alles vind ik hemostase: datgene waardoor je niet doodbloedt. Daar ben ik nu eenmaal het meest vertrouwd mee. Je zou een heel web kunnen tekenen van pijlen en woorden, zoals sommige idiote geleerden vaak doen als ze proberen zichzelf iets duidelijk te maken en dan beweren dat ze daar anderen mee willen helpen. Zoiets moet een mens alleen doen, ergens in een hoekje met een klein stukje papier, maar nooit in het openbaar;

ik tenminste niet hoor (figuur 57). Hier heb je dan zo'n serie samenhangende gebeurtenissen:

Je hebt je met een smerig mes gesneden onder het wortels schrapen. Het metaal is, met wat wortelcellen en een paar bacteriën, door je huidcellen, wat bindweefsel en de wanden van een paar kleine bloedvaten



Figuur 57.

heen gegaan. Alarm, via je hypofyse en bijnieren, veroorzaakt enige toename in je circulerende fibrinogeen en factor VIII. Ook is je bloed blootgesteld aan wat weefselcollageen: de grotendeels gewrongen, driedradige eiwitmoleculen die misschien water in een structuur forceren die voor je bloedplaatjes aantrekkelijk is; die plaatjes komen kleven, maken hun ADP vrij, waardoor meer plaatjes daar samenklonteren, terwijl het ADP door het plasma in onschadelijk AMP wordt omgezet. Je bezeerde weefselcellen hebben intussen hun tromboplastine gemaakt; met plasma, protrombine en factor V (ook van de plaatjes afkomstig) maakt dat trombine, waardoor de gekluite plaatjes versmelten en hun fosfolipiden borrelen naar buiten, nog meer trombine vormend, meer micellen komen vrij, activeren factor XII, XII activeert plasminogeen, dat was gaan zitten op de fibrinedraden die het trombine intussen al gevormd had; daar wordt dat plasminogeen plasmine en verteert het fibrine onder zijn eigen voeten; overgebleven fibrine adsorbeert overgebleven trombine en maakt het onschadelijk; ook ander antitrombine ontwikkelt zich en de stolling houdt helemaal op. Een beetje antilichaam heeft intussen wat antigene plekken gevonden op een bacterie die in de fibrine gevangen zit; de reactie trekt complement C'1 aan, en de rest, waardoor de bacterie lekker wordt en door een granulocyt verslonden; het

fibrine wordt door eosinofielen opgegeten, kijk maar in hoofdstuk V. Die C′I kan ook nog door plasmine geactiveerd worden.

Het gek nauwkeurige herstelwerk dat volgt, is hier helemaal niet te beschrijven, maar het begint al in je vinger wanneer je de pijn akelig gaat vinden en maar even gaat liggen vanwege de duizeligheid. Niet dat je zoveel bloed verloren hebt; je nieren hebben daar waarschijnlijk nog niets van gemerkt en nog niet eens meer erytropoietine gemaakt. Nee, je gaat alleen maar plat liggen van het in leven blijven; je bloeddruk is namelijk een beetje gedaald, misschien doordat je bijnieren wat vlug gekalmeerd raakten terwijl het systeem dat ze moest remmen nog doorwerkt. Je hersens krijgen dan een beetje zuurstofgebrek, dus als je erop staat om door te gaan met denken, moet je hoofd laag, en dan meer rode cellen toegevoerd krijgen.

Ja, nou schei ik er toch mee uit hoor, met dat bloedboekje. De rest is alleen maar aanhangsel. Je zult misschien merken dat ik ook daarin niets zeg over ziekten. Sommige bloedziekten zijn heus wel interessant; als je er een denkt te hebben, ga dan vooral naar je dokter en niet naar mij. Ik kan je niets dan woorden voorschrijven. Toch vind ik het moeilijk om je los te laten. Heb je hier wel genoeg aan? Het is zo kort. Wat ik je vooral wou geven is nieuwsgierigheid, en dan bewondering, en liefde voor je bloed, voor ieders bloed. Voor een onwetende moordenaar is bloed alvast een vreselijke vlag die beschuldigend naar buiten laait, maar voor ons moet het iets beters zijn, als dit boekje iets betekent. O, ik kan makkelijk een buisje vol weggooien, de gootsteen in, we maken makkelijk genoeg nieuw. Maar een druppel bloed waar ik eenmaal vertrouwd mee ben geraakt, en de enkele witte cel die ik een half uur door de microscoop heb zien rondscharrelen, och die vind ik dan al zo lief dat ik hem aan het eind van de dag maar heel moeilijk weggegooid kan krijgen. Als elke moord een uur moest duren en zo dichtbij moest gedaan, zou er geen gebeuren; geen mens kan zo vlakbij een vijand zijn.

Niet dat ik iets tegen een natuurlijke dood heb, of hoor te hebben; die hoort zo onvermijdelijk te zijn als geboorte. Geleerden staan erop dat de dood onze, of tenminste hun prijs is voor het geslachtsleven; want als zaad- en eicel versmelten, gaan ze toch gewoon door met bestaan, in de vorm van nieuwe afgesplitste zaad- en eicellen, terwijl dat hele, mooie lijf dat ze zo hard om zich heen bouwen, vaak ‘soma’ genoem, niets anders zou zijn dan een vervoermiddel om de ge-

slachtscellen erin op tijd, warm en veilig naar de plaatsen van hun afspraakjes met andere geslachtscellen te transporteren. Voor de volgende bevruchting. In zo'n afschuwelijk schematisch gezichtspunt zijn we niets beter dan peren die gegeten moeten worden om hun zaden te verspreiden. Onthoud dus vooral dat ik, zelfs in allergerim-

Figuur 58.

peldste toestand, nog leren kan en dat ik dan mijn goedgegroeide zaad ook nog kan vertellen wat ik geleerd heb. In dat opzicht ben ik de peer een sprong voor, en geniet zo een leuker soort eeuwigheid dan die van zaden en eicellen: de hunne bestaat alleen maar uit het doorgeven van een saaie starre gecodeerde vorm van inlichtingen. De informatie die onze soma's verzamelen is veel elastischer (hoop ik).

Ik heb zo veel vormen van doodgaan gezien. Eiwitoplossingen zien schiften boven een bunsenbrander. Witte cellen zien verhongeren in een bleke uitbarsting van belletjes. Weefsels donker zien opkrullen in te droge lucht. En mensen heb ik in oorlog gezien. Het lijkt wel of altijd het grotere complex zijn eigen kleinere overleeft. De cel overleeft zijn eigen eiwitmoleculen, maakt nieuwe als de oude sterven; de myeloblast overleeft de witte cellen die hij zelf maakt; en jij en je beenmerg overleven je eigen myeloblasten. Toch, hoe ouder je wordt, des te ouder worden daarvan waarschijnlijk zelfs je jonge cellen. Er wordt tegenwoordig dan ook hard gestudeerd op het ‘ouder geboren worden’ van cellen in oudere lichamen. Of dat ooit kan worden voorkomen-dat weet niemand. Zoals wij onze eigen cellen overleven, hoop ik alleen maar dat de wereld ons overleeft.

Aanhangsel

A. *Een paar jaartallen*

Er zijn op dit ogenblik meer geleerden levend dan dood. De wetenschap hoort dus door elke generatie meer vooruit geholpen te worden dan in de eeuwigheid daarvoor. Geen wonder dat we de Waarheid, of wat het ook is, steeds sneller naderen; we zullen misschien spoedig op hem te pletter landen, en tenminste zo door steeds meer zichtbare details overstelpt raken dat we nog alleen maar tijd zullen hebben onze eigen verslagen te schrijven en niet meer naar die van anderen kunnen luisteren. Het is de bedoeling dat de volgende voorbeelden die versnelling voelbaar maken.

wanneer	**wat**	**wie en waar**
18 000 v. Chr.	Hart in mammoet juist geplaatst, in grotbeschildering	Aurignacmens, Spanje
1000 v. Chr.	Kleurverschil (tussen wat nu als arterieel en veneus bloed bekend is)	Sumeriërs, Perzië
400 v. Chr.	Afhankelijk van soort ziekte, scheidt afgenomen bloed zich in verschillende lagen (versnelde bezinkingssnelheid van rode en dan witte cellen nu bekend als oorzaak)	Polybus, schoonzoon van Hippocrates, Griekenland
300 v. Chr.	Bloed stroomt door venen, geleid door kleppen	Erasistratus, Antiochië
1553	Bloed stroomt niet rechtstreeks van ene kamer naar andere, maar via longen, waar het gevoed wordt door ingeademde lucht en helrood	M. Servetus, Zwitserland; verbrand op brandstapel voor deze opmerking
1628	Beweging van het hart veroorzaakt bloedsomloop	W. Harvey, Engeland

1649	Eerste poging tot bloedtransfusie	Rev. F. Potter, Engeland
1658	Rode bloedcellen ontdekt	J. Swammerdam, Nederland
1661	Circulatie in capillairen gezien	M. Malpighi, Italië
1666	Geslaagde transfusies in hond en mens	R. Lower, Engeland
1667	Man sterft na herhaalde transfusies met schapebloed (aan wat nu bekend is als immune reactie); transfusie onwettig verklaard	J.B. Dais, Frankrijk
1674	Rode cellen geven bloed zijn kleur; hun doorsnede gemeten	A. van Leeuwenhoek, Nederland
1700	Serum bevat albumine, verwant met wit van ei	H. Boerhaave, Nederland
1749	Witte cellen ontdekt	J. Lieutaud, Frankrijk
1777	Vorm, en vormverandering van rode cellen afhankelijk van zoutconcentratie, beschreven; ook: stolling gebeurt in plasma, niet in rode cellen	W. Hewson, Engeland
1845	Bloedstolling is enzymatisch	A. Buchanan, Engeland
1850	Onzichtbaar fibrinogeen wordt in fibrine omgezet; trombose beschreven	R. Virchow, Rusland
1852	Een ijzerhoudende stof in rode cellen verbindt zich met koolzuur en zuurstof	J. von Liebig, Duitsland
1868	Rode cellen ontstaan in beenmerg	E. Neumann, Duitsland
1878	Het kleuren van cellen uitgevonden	P. Ehrlich, Duitsland
1892	Protrombine wordt trombine, dat fibrinogeen omzet tot fibrine	A. Schmidt, Duitsland

1900	Rode cellen van een persoon klonkteren met serum van bepaalde andere mensengroepen (er bestaan dus bloedgroepen)	K. Landsteiner, Oostenrijk
1940 tot nu:	Bijna alles in dit boek komt uit publikaties van de laatste 28 jaren ongeveer	

B. *Een paar tijdschriften*

Boeken verouderen meestal zo snel, dat ze alleen maar goed zijn als ze je nieuwsgierig maken naar wat later op hun gebied is verschenen. Op het gebied van bloed ken ik er maar een zo: *Functions of the Blood* (R.G. MacFarlane en A.H.T. Robb-Smith; Academic Press, New York, 1961). Populaire boeken over erfelijkheid, biochemie, microscopie, biologie en zo, waar ook veel over bloed in kruipt, heb ik niet gelezen. Sommige zullen heus wel goed zijn.

Als je wilt weten wat in het algemeen of in het bijzonder over iets biologisch wordt gedaan op dit ogenblik, moet je dat vragen aan degenen die ermee bezig zijn. Als je wilt weten wat iedereen verleden jaar deed, werk dan wekelijks de *Current Contents, Chemical, Pharmaco-Medical, and Life Sciences* door. Het wordt uitgegeven door the Institute for Scientific Information, Philadelphia, Pennsylvania. Daarin worden gewoon de inhoudsopgaven gekopieerd van de tijdschriften die in de afgelopen week beschikbaar waren gekomen. Sommige algemene tijdschriften, zoals *Nature* in Engeland en *Science* in de Verenigde Staten, komen wekelijks uit, maar de meest gespecialiseerde eens in de maand, soms minder. Hier zijn die welke bijna alleen over bloed gaan.

Acta Haematologica;
Bibliotheca Haematologica;
Blood;
Blut;
British Journal of Haematology;
Hémastase;
Immunology;
Journal of Immunology;
Journal of the Reticuloendothelial Society;

Nouvelle Revue Française d'Hématologie;
Review of Immmunology;
Scandinavian Journal of Hematology;
Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica
Transfusion;
Vox Sanguinis.

Over hart en circulatie in het bijzonder:
American Heart Journal;
American Journal of Cardiology;
Angiologica;
British Heart Journal;
Circulation;
Circulation Research;
Japan Heart Journal.

Ik heb nog wel wat weggelaten. Als je nog harder wilt schrikken, moet je eens kijken naar, of desnoods in, *Federation Proceedings, Abstracts Issue*; een vet nummer dat eens in het jaar uitkomt met uittreksels van de ongeveer vierduizend lezingen die in een week in Atlantic City in de vroege lente gegeven worden. Voor een goed lezer, onthouder en rangschikker is daaruit waarschijnlijk genoeg te concluderen om veel wetenschappelijk labwerk onnodig te maken, en om antwoorden te vinden op vragen die nog niemand gedacht heeft te stellen.

C. *Een paar maten*

De grootte van ongewone dingen wordt pas voelbaar als je ze in onze gewone wereld brengt. Voor dingetjes binnen ons lichaam is de meest populaire en onaardige methode, te dreigen je tanden, je rode cellen of eiwitmoleculen op een rijtje te leggen en je dan te verklappen hoe lang je op die manier zou zijn. Zo'n moeilijk werkje zou je trouwens niets van betekenis vertellen. Het beetje inkt, bijvoorbeeld, in deze punt gebruikt · is meer dan genoeg om een lijn van te maken die tot voorbij het einde van ons heelal loopt. Probeer het maar eens; vergeet alleen niet dat die lijn oneindig smal hoort te blijven. Nee, alleen als je een idee wilt krijgen van hele oppervlakken (niet slechts eendimensionele en dus in de levende natuur denkbeeldige waarden), dan lijkt het de moeite waard je uit te spreiden. Want zo merk je dat we

nergens homogene massa's hebben, maar altijd oppervlakken in oppervlakken. Ik heb een keer geprobeerd uit te rekenen hoe 'n groot deel van een stad ik met een laag van je hemoglobine rood of tenminste licht geel zou kunnen verven. Maar daarvoor is het oppervlak van onze dagelijkse wereld zelf te onberekenbaar. Want daar zag ik mezelf al staan, kwast in emmertje rode cellen gedoopt, en me bij het eerste huis al afvragend: alleen het dak, of ook de muren? en de muren binnen? kastplanken? Niets in de wereld is plat genoeg voor wiskunde. Toch kan je met de bedragen hier beneden, plus enkele gegevens in dit boek en je eigen lengte, misschien nog wel een paar grappige dingen berekenen. Dag hoor, veel plezier.

Ding	moleculair gewicht	langste doorsnee in (Ångströms)	Å
Waterstofmolecuul	2		2
Stearinezuurmolecuul	284		24
Hemoglobinemolecuul	40 000		64
Protrombinemolecuul	69 000		107
Celmembraandikte		meestal ongeveer	100
Fibrinogeenmolecuul	330 000		475
Bloedplaatje, mens		ongeveer	20 000

1 mm = 1000 micron = 1 000000 millimicron = 10 000 000 Å